

Aus der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. W. Oelkers

Beziehungen zwischen den Ergebnissen
des Metopiron-Tests, des Insulin-Hypoglykämie-Tests
und der Substitutionsbedürftigkeit bei
Patienten mit Hypopituitarismus

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktortur
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Kerstin Achenbach
Siegen

1984

Aus der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. W. Oelkers

Beziehungen zwischen den Ergebnissen
des Metopiron-Tests, des Insulin-Hypoglykämie-Tests
und der Substitutionsbedürftigkeit bei
Patienten mit Hypopituitarismus

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Kerstin Achenbach
Siegen

Referent: Prof. Dr. W. Oelkers

Korreferent: Prof. Dr. U. Hopf

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. 4. 1984

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung	6
1.1.1. Physiologie von Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen	7
1.1.2. Pathophysiologie und Klinik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	8
1.2. Insulin-Hypoglykämie- und Metopiron-Test	
1.2.1. Der Insulin-Hypoglykämie-Test	13
1.2.1.1. Geschichtliche Entwicklung des Insulin-Hypoglykämie-Tests	13
1.2.1.2. Durchführung des Insulin-Hypoglykämie-Tests	14
1.2.1.3. Kinetik von Blutzuckerspiegel und Plasmakortisol während des Tests	16
1.2.1.4. Normalwerte des Insulin-Hypoglykämie-Tests in der Literatur	16
1.2.1.5. Komplikationen	17
1.2.1.6. Kombiniertes HVL-Test	18
1.2.2. Der Metopiron-Test	
1.2.2.1. Physiologie des Metopiron-Tests	18
1.2.2.2. Geschichtliche Entwicklung des Metopiron-Tests	21
1.2.2.3. Durchführung des Metopiron-Tests	21
1.2.2.4. Komplikationen und unerwünschte Nebenwirkungen	23
1.2.2.5. Normalwerte	23
1.3. Fragestellung der Arbeit	23

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten	25
----------------	----

2.2. Beschreibung der Tests und der Auswertungs- kriterien	
2.2.1. Metopiron-Test	27
2.2.2. Insulin-Hypoglykämie-Test	27
2.2.2.1. Durchführung	27
2.2.2.2. Bewertungskriterien	28
2.3. Kriterien für die Notwendigkeit einer Sub- stitution mit Hydrokortison	31
2.4. Methodik der Datengewinnung	32
2.4.1. Kriterien der Aktenauswertung	32
2.4.2. Weitere Informationsquellen	33
2.5. Methodik des Datenvergleichs	34
2.5.1. Aufstellung von Patientengruppen entsprechend den Untersuchungser- gebnissen	34
2.5.2. Berechnung der Häufigkeitsverteilung der Ergebniskombinationen beider Tests	34
2.5.3. Überprüfung der statistischen Zu- sammenhänge zwischen dem Metopiron- Test und den Parametern des Insulin- Hypoglykämie-Tests	35

3. Ergebnisse

3.1. Einteilung der Patienten nach Testergebnissen	36
3.1.1. Patienten mit normalem Ergebnis im Metopiron- und im Insulin-Hypoglykämie- Test	36
3.1.2. Patienten mit pathologischem Ergebnis im Metopiron- und im Insulin-Hypo- glykämie-Test	36
3.1.3. Patienten mit normalem Ergebnis im Metopiron- und pathologischem im	40

Insulin-Hypoglykämie-Test	
3.1.4. Patienten mit normalem Ergebnis im Insulin-Hypoglykämie- und pathologischem im Metopiron-Test	42
3.1.5. Insuffizienz weiterer Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens innerhalb der einzelnen Gruppen	45
3.1.6. Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse und Ergebniskombinationen beider Tests	46
3.2. Beziehung zwischen den Testergebnissen und der Substitution mit Hydrokortison	47
3.2.1. Häufigkeit und Indikationsstellung einer Substitution mit Hydrokortison innerhalb der einzelnen Gruppen	47
3.2.2. Substitutionsindikation bei pathologischem Insulin-Hypoglykämie-Test	47
3.3. Beziehung zwischen den Testergebnissen und einer Progression der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz im Verlauf	49
3.4. Statistische Beziehung zwischen den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests, sowie zwischen dem 11-Desoxykortisol im Metopiron-Test und den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests	50
3.5. Patienten mit unzureichenden Testbedingungen im Insulin-Hypoglykämie- bzw. Metopiron-Test	53
4. Diskussion	60
4.1. Deutung der vorliegenden Testergebnisse in Bezug auf die Lokalisation der Testreaktionen	60
4.2. Prognostische Wertigkeit des Metopiron-Tests	64
4.3. Substitutionsindikation bei pathologischem Metopiron- oder Insulin-Hypoglykämie-Test	64

4.4. Vor- und Nachteile beider Tests

66

5. Zusammenfassung

69

6. Literaturverzeichnis

71

7. Lebenslauf

80

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Insulin-Hypoglykämie- und Metopironkurztest bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Den Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse liegen in der Regel Tumore zugrunde, meist Adenome; seltener sind bösartige Tumore oder Metastasen. Weitere häufige Ursachen sind ischämische Nekrosen, wie zum Beispiel das Sheehan-Syndrom nach verstärktem partalen Blutverlust und Traumen. Eine iatrogene Hypophysenvorderlappeninsuffizienz tritt nach operativen und strahlentherapeutischen Eingriffen an der Hypophyse auf. Seltener sind Entzündungen, insbesondere Granulome, Entwicklungsstörungen und Blutungen.

Bei den Hypophysenvorderlappentumoren unterscheidet man endokrin inaktive von solchen mit meßbarer Hormonproduktion. Durch expansives Wachstum kommt es zu einer Kompression von Hypophysengewebe bzw. einer Okklusion der portalen Hypophysenstielgefäße, welches sich als partielle oder totale Insuffizienz der Hypophysenvorderlappenfunktion äußert. Bei den endokrin aktiven Tumoren entstehen Mischbilder aus Über- und Unterfunktion.

Es gibt verschiedene Methoden, die Hypophysenvorderlappenfunktion zu testen. Eine Hormonüberproduktion kann in der Regel durch die Bestimmung des Plasmaspiegels oder das Erstellen eines Tagesprofils diagnostiziert werden. Zur Feststellung der Insuffizienz einzelner Partialfunktionen sowie zur Lokalisation der endokrinen Störung (Hypophyse oder Hypothalamus) bedarf es spezieller Stimulations- und Suppressionstests.

Der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) und der Pyrogentest (11,

53) messen die Streßfähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, der Metopiron-Test, der Lysin-Vasopressin-Test (25, 36) und der Cortikotropin-Releasing-Hormon-Test (CRH-Test) die hypophysäre Funktionsreserve für Adrenokortikotropes-Hormon (ACTH). Die Insulinhypoglykämie bewirkt ferner eine Stimulation der Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion (56). Die gonadotrope und thyreotrope Funktion wird durch Injektion der entsprechenden hypophyseotropen Hormone überprüft, wobei das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) gleichzeitig eine vermehrte Prolaktinausschüttung bewirkt. Mit Hilfe der Releasing-Hormone aus dem Hypothalamus ist auch eine Unterscheidung zwischen hypothalamischem und hypophysärem Sitz der Störung möglich.

Von den verschiedenen Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens ist eine Insuffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse am schwerwiegendsten und unter Umständen lebensbedrohlich (13). Die Indikation zur Substitution mit Hydrokortison muß sorgfältig gestellt werden und der jeweiligen Belastungssituation angemessen sein.

Die gebräuchlichsten Tests zur Diagnostik einer Insuffizienz der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sind der Metopironkurztest und der Insulin-Hypoglykämie-Test. In dieser Arbeit werden beide Tests verglichen hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit bei Insuffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse.

1.1.1. Allgemeine Physiologie von Hypothalamus und Hypophyse

Hypothalamus, Hypophyse und periphere Drüsen sind über verschiedene Rückkopplungsmechanismen in Form eines Regelkreises miteinander verbunden.

Sogenannte Releasing-Hormone aus dem Hypothalamus stimulieren Synthese und Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone. Die glandotropen Hypophysenvorderlappenhormone wiederum bewirken über eine Stimulation der Zieldrüsen einen peripheren Hormon-

anstieg (siehe Abbildung 1).

Die Zunahme des freien peripheren Hormonspiegels wirkt auf Hypothalamus und Hypophyse im Sinne einer Sekretionshemmung. Umgekehrt bewirkt ein niedriger peripherer Hormonspiegel eine Zunahme der Hormonsekretion in Hypothalamus und Hypophyse (siehe Abbildung 2).

Unabhängig von dem oben beschriebenen Regelkreis vermitteln Nervenfasern aus verschiedenen Teilen des zentralen Nervensystems eine Stimulation von Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen bei Streß.

1.1.2. Pathophysiologie und Klinik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Die Ursachen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wurden bereits in der Einleitung genannt. Mit Hilfe der oben genannten Stimulationstests kann zwischen einer primären und einer sekundären, d. h. hypothalamisch verursachten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz unterschieden werden.

Das Spektrum der möglichen Störungen ist groß, je nach dem, ob eine isolierte, kombinierte oder komplette Hormoninsuffizienz vorliegt. Wie Ganong et al an Hunden durch stufenweise Entfernung von Hypophysengewebe zeigten, werden periphere endokrine Ausfälle erst bemerkt, wenn 75 bis 95 Prozent des Hypophysenvorderlappens zerstört sind (20).

Ist die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz durch ein Hypophysenadenom bedingt, so kommt es zu einem sukzessiven Hormonausfall. In der Regel ist erst die Wachstumshormon-Sekretion, dann sind die Gonadotropine (Luteotropes Hormon = LH, Follikelstimulierendes Hormon = FSH), darauf das thyreotrope Hormon (TSH) und als letztes das kortikotrope Hormon (ACTH) betroffen (37, 24). Bei der kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz fehlen zusätzlich noch das Prolaktin, das melanotrope Hormon sowie weitere biologisch aktive Peptide. Durch die langsame Progredienz werden bei der chronischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz die Symptome oft verkannt.

Abbildung 1

Releasing-Hormone des Hypothalamus und Hypophysenvorderlappenhormone

(modifiziert nach Ganong: Med. Physiologie, 1972

Springer Verlag

Berlin-Heidelberg-New York)

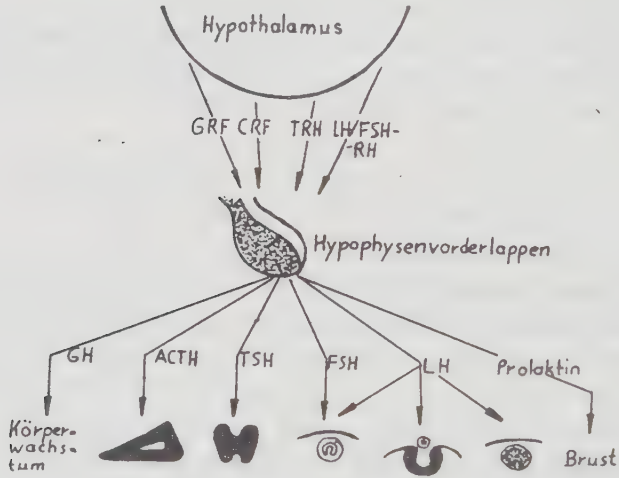
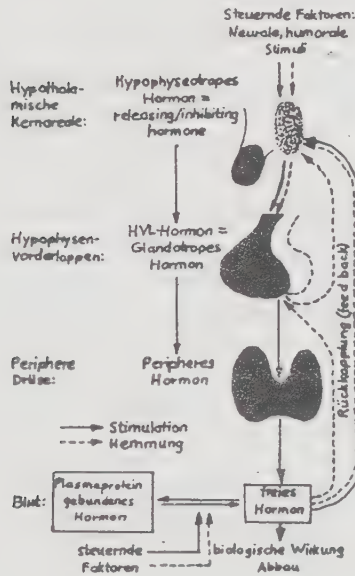


Abbildung 2

Steuerung und Regelung der Sekretion glandotroper Hormone
(aus Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie, Stuttgart, 1979
Georg Thieme Verlag



Der Mangel an Wachstumshormon (Growth Hormon = GH) führt bei Kindern zu Minderwuchs, bleibt aber bei Erwachsenen ohne klinische Symptome. Der Gonadotropinschwund macht sich durch ein Nachlassen von Libido und Potenz, Verminderung von Brust-, Achsel- und Schambehaarung, Atrophie von Gonaden und Brüsten sowie sekundäre Amenorrhoe bemerkbar. Bei postpartalem Auftreten, Sheehan-Syndrom, bleibt die Laktation aus. Bei Kindern kommt es zum Ausbleiben der Pubertät. Die sekundäre Hypothyreose äußert sich in Kälteempfindlichkeit, Müdigkeit, Antriebsminderung und Neigung zur Obstipation. Verminderte Belastbarkeit, leichte Ermüdbarkeit, Kollapsneigung und Schwindel kennzeichnen die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Infolge des Mangels an melanotropem Hormon ist die Haut der Patienten alabasterfarben, die Mamillen sind depigmentiert. Eine Kachexie gehört im Gegensatz zur weit verbreiteten Meinung nicht zum Krankheitsbild.

Beim akuten Hypophysenvorderlappenausfall steht die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz klinisch und therapeutisch im Vordergrund. Sekundäre Hypothyreose und sekundärer Hypogonadismus spielen zunächst keine Rolle. In Belastungssituationen wie Infektionskrankheiten, Operationen, Traumen und Streß kann die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz in ein lebensbedrohliches Koma übergehen (13).

Differentialdiagnostisch ist die Anorexia nervosa von der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz abzugrenzen. Diese Patienten sind auffallend mager, bei Frauen besteht meist eine sekundäre Amenorrhoe bei normaler Schambehaarung, die wächserne Blässe der Haut fehlt (54). Die Unterscheidung gelingt mit dem Insulin-Hypoglykämie-Test, der bei diesen Patienten normal ausfällt (6, 23, 37, 39). Im Metopiron-Test kann man einen verminderten Anstieg des 11-Desoxykortisols finden (23, 39, 40).

Eine Modifizierung des klinischen Bildes tritt auf, wenn die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz durch einen endokrin aktiven Tumor bedingt ist. Zum Beispiel führt eine Wachstums-

hormonüberproduktion zum typischen Bild der Akromegalie mit Vergrößerung der Akren, Viszeromegalie, Arthropathie und Diabetes mellitus (55). Bei Kindern resultiert ein hypophysärer Riesenwuchs. Patientinnen mit Prolaktin sezernierendem Tumor zeigen Regelanomalien, häufig in Form von sekundärer Amenorrhoe, (auch bei normaler Gonadotropin-Sekretion) sowie häufig eine Galaktorrhoe (56). Männer klagen über Impotenz.

1.2. Insulin-Hypoglykämie- und Metopironkurztest

1.2.1. Der Insulin-Hypoglykämie-Test

Der Insulin-Hypoglykämie-Test mißt die Reaktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems auf einen akuten Blutzuckerabfall. Bei gesunden Personen reagiert der Hypothalamus mit einer vermehrten CRH-Sekretion, die über eine Stimulation der ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen die Kortikoidsekretion der Nebennierenrinde steigert.

Bei Patienten mit Insuffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse auf Grund einer hypothalamischen oder hypophysären Erkrankung wird als Ausdruck einer verminderten oder fehlenden ACTH-Freisetzung ein Kortikoidanstieg im Plasma vermißt.

1.2.1.1. Geschichtliche Entwicklung des Insulin-Hypoglykämie-Tests

1940 haben Fraser et al (18) den Hypoglykämie-Test als Möglichkeit zur Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz erwähnt. Es war aufgefallen, daß bei Patienten mit Panhypopituitarismus eine gesteigerte Insulinempfindlichkeit mit verstärkter und verlängerter Hypoglykämie bestand.

Gershberg und Long beschrieben 1948 unter Insulin-Hypoglykämie eine starke Verminderung des Ascorbinsäuregehaltes in der Nebennierenrinde von Ratten (21). Dieser Effekt war bis dahin nur vom adrenokortikotropen Hormon bekannt.

Bliss et al haben als erste 1954 einen Anstieg der 17-Hydroxykortikosteroide im Plasma an 11 gesunden Personen (8) sowie an schizophrenen Patienten (9) unter Insulin-Hypoglykämie bzw. Insulinschocktherapie demonstriert und die Möglichkeit einer Stimulation der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch die Hypoglykämie diskutiert.

1962 haben Arner et al (4), 1963 Landon et al (35), 1966 Greenwood (24) und 1967 Bethge et al (5) diese Ergebnisse an größeren Normalkollektiven bestätigt.

1.2.1.2. Durchführung des Insulin-Hypoglykämie-Tests

Der Testbeginn ist nach 12- bis 14-stündigem Fasten in der Zeit zwischen 9.00 und 10.00 Uhr morgens (4, 35, 24, 5). Während des Tests sollen die Patienten liegen. Üblicherweise wird 1/2 Stunde vor Testbeginn eine venöse Verweilkanüle gelegt, damit ein unspezifischer Plasmakortikoidanstieg durch wiederholte Venenpunktion vermieden wird. Landon et al (35) hatten in den ersten 30 Minuten nach Einführung der Kanüle eine durchschnittliche Abnahme des Plasmakortisolspiegels um $5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (138 nmol/l) gesehen.

Die Insulindosis muß so bemessen sein, daß es zu einem adäquaten Blutzuckerabfall kommt.

Die erforderliche Hypoglykämie wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Arner (4) sieht bereits bei einem Blutzuckerabfall auf ca. $60 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ eine deutliche Wirkung auf den Plasmakortisolspiegel. Bethge (5) hält eine Senkung des Blutzuckerspiegels auf unter $50 \text{ mg\%}$ über mindestens 10 Minuten für ausreichend. Laurent de Angulo (3) fordert einen fünfzigprozentigen Blutzuckerabfall innerhalb von 20 bis 30 Minuten. In den Arbeiten von Donald (15), Staub (51) und Feek (17) wurde ein Blutzuckerwert von $40 \text{ mg\%}$ und weniger als adäquater Stimulus angesehen.

Als erforderliche Insulindosis werden bei gesunden normalgewichtigen Personen $0,15 \text{ IE-Insulin/Kg}$ Körpergewicht empfohlen (5, 24, 35). Untergewichtige Personen sowie Patienten mit

Hypothalamus-, Hypophysen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz zeigen eine gesteigerte Insulinempfindlichkeit. Die empfohlene Insulindosis liegt hier zwischen 0,05 und 0,1 IE-Insulin/Kg (6, 15, 24, 37). Greenwood (24) sieht allerdings auch bei diesem Personenkreis keine Notwendigkeit, weniger als 0,1 IE-Insulin/Kg zu geben. Entsprechend ihrer verminderten Insulinempfindlichkeit benötigen stark übergewichtige Patienten, Diabetiker und Patienten mit Akromegalie Insulindosen von 0,2 IE-Insulin/Kg und mehr.

1.2.1.3. Kinetik von Blutzuckerspiegel und Kortisol während des Tests

Innerhalb von 20 bis 30 Minuten nach Insulininjektion wird üblicherweise das Blutzuckerminimum erreicht (4, 5, 15, 24, 35). Zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums beginnt der Anstieg des Plasmakortisols (4). Die maximale Plasmakortikoidkonzentration wird zwischen 60 und 70 Minuten nach Insulininjektion gesehen. Der Blutzucker hat ca. 90 Minuten nach Insulininjektion seinen Ausgangswert wieder erreicht (35).

1.2.1.4. Normalwerte des Insulin-Hypoglykämie-Tests in der Literatur

Wichtig für die Interpretation der Testergebnisse ist die Berücksichtigung der Tatsache, daß das Ausmaß des Plasmakortikoidanstiegs abhängig ist vom Grad und der Dauer der Hypoglykämie. Entsprechend fanden Greenwood et al (24) eine positive Korrelation zwischen Insulindosis und Plasmakortisol sowie eine negative zwischen Blutzucker und Plasmakortisol.

Einen Überblick über Testergebnisse bei Normalpersonen aus der Literatur gibt Tabelle 1.

Mit Ausnahme der Ergebnisse von Landon (35) bei einer Insulindosis von 0,1 IE-Insulin/Kg liegen alle durchschnittlichen Kortikosteroidmaxima über 550 nmol/l, die durchschnittlichen

Tabelle 1

Kortikosteroide im Plasma während der Insulinhypoglykämie bei Normalpersonen

Autoren	Jahr	Versuchs- personen- zahl	Insulin- dosis	EZ.Min. mg%	Kortikosteroide nmol/l			Bestimmungsmethode für Kortiko- steroid
					Basisswert	Maximum	Anstieg R-Anstieg	
Arner et al	1962	10	0,1	57,5	307	1078	675	fluorimetr. nach Guillemin
Landon et al	1963	6 12	0,1 0,15	31,5 24,3	288 229	430 581	142 352	fluorimetr. nach James, Landon & Wynn
Greenwood et al	1966	6 28	0,1 0,15	31,5 31	276 350	690 775	414 425	fluorimetr. nach Mattingly
Bethge et al	1967	11 6	0,1 0,15 0,2	32 30	339 424	695 801	356 377	fluorimetr. nach de Moor
Donald	1971	9	0,15	14,4	386	916	530	fluorimetr. nach de Moor
Staub et al	1973	7	0,15	40	408	736	328	fluorimetr. nach Mattingly

Anstiege über 300 nmol/l. Eine Ursache für die stark unterschiedlichen Werte der verschiedenen Autoren und den sehr geringen Kortikosteroidanstieg nach Gabe von 0,1 IE-Insulin/Kg bei Landon ist vielleicht darin zu suchen, daß erst seit Anfang der sechziger Jahre die serienmäßige Bestimmung der Plasmakortikosteroide durch relativ einfache fluorimetrische Methoden möglich ist, diese Form der Kortikosteroidbestimmung sich also noch in der Entwicklung befand. Es fällt auf, daß die 6 zitierten Autoren 4 verschiedene fluorimetrische Bestimmungsmethoden benutzten.

Weitere Kriterien für ein normales Testergebnis aus der Literatur:

Staub et al (52): Kortikosteroidmaximum mindestens 555 nmol/l
Minimaler Kortikosteroidanstieg 278 nmol/l

Feek et al (17): Kortikosteroidmaximum über 550 nmol/l
Minimaler Kortikosteroidanstieg 250 nmol/l

Shanamesh (44): Kortikosteroidbasiswert 373 ± 126 nmol/l
Kortikosteroidmaximum 738 ± 228 nmol/l
Kortikosteroidanstieg 365 ± 102 nmol/l

Borst (10): Kortikosteroidmaximum mindestens 550 nmol/l
Minimaler Kortikosteroidanstieg 190 nmol/l

1.2.1.5. Komplikationen und Kontraindikationen

Die Komplikationsrate ist gering, wenn die Patienten während des Tests gut überwacht werden, so daß bei der Entwicklung eines hypoglykämischen Schocks sofort hochprozentige Glukoselösung injiziert werden kann.

Eine Kontraindikation ist sowohl die koronare Herzkrankheit als auch ein zerebrales Anfallsleiden. Bei diesen Patienten können schwere Stenokardien und Herzrhythmusstörungen ausgelöst bzw. ein Krampfanfall provoziert werden.

1.2.1.6. Der kombinierte Hypophysenvorderlappen-Test

Anfang der siebziger Jahre konnte gezeigt werden (7, 26, 33, 44), daß eine kombinierte Gabe von Insulin und den hypothalamischen Releasing-Hormonen LH-RH und TRH möglich ist, ohne daß die Aussage der einzelnen Partialfunktionen verfälscht wird. Mit dem kombinierten Hypophysenvorderlappen-Test kann somit gleichzeitig die kortikotrope, thyreotrope, somatotrope und gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens sowie die Prolaktinsekretion erfaßt werden.

1.2.2. Der Metopiron-Test

1.2.2.1. Physiologie des Metopiron-Tests

Metopiron, chemische Bezeichnung 2-Methyl-1.2 bis (3 Pyridyl) - 1 Propanon, bewirkt eine Hemmung der 11- β -Hydroxylase der Nebennierenrinde, einem wichtigen Enzym für die Synthese von Kortisol und Kortikosteron (38). Die Steroidsynthese bleibt auf der Stufe des 11-Desoxykortisols und 11-Desoxykortikosterons stehen (siehe Abbildung 3).

Das 11-Desoxykortisol ist eine biologisch wenig aktive Verbindung und nicht in der Lage, anstelle des Kortisols die ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen zu bremsen (32). Der Abfall der Plasmakortisolkonzentration bewirkt über eine gesteigerte ACTH-Sekretion eine Stimulation der Nebennierenrinde. Die Folge ist eine Sekretion außerordentlich großer Mengen 11-Desoxykortikosteroide, die durch chemische Methoden in Plasma und Urin als 17-Desoxykortikosteroide, 17-Ketogene Steroide oder als 11-Desoxykortikosteroide erfaßt werden können. Von der Höhe des 11-Desoxykortikosteroidanstiegs kann also indirekt auf das Ausmaß der ACTH-Sekretion geschlossen werden. Bei Patienten mit Erkrankungen der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bleibt der Anstieg aus oder ist vermindert (siehe Abbildung 4).

Abbildung 3

Auswirkung einer Blockade der 11- β -Hydroxylase auf die Steroidbiosynthese

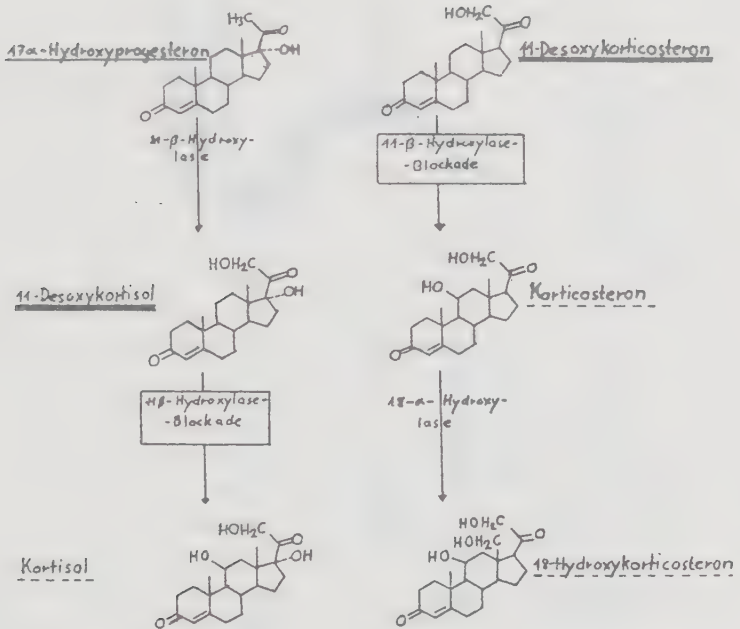
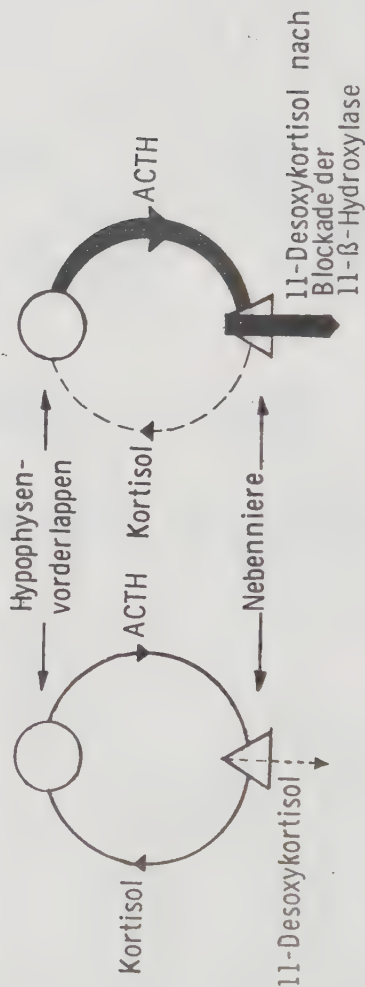


Abbildung 4

Schematische Darstellung der Beziehungen zwischen ACTH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen und Kortisol- sowie 11-Desoxykortisolsynthese der Nebennierenrinde unter Normalbedingungen und nach Blockade der 11- β -Hydroxylase bei intakter ACTH-Nebennierenrinden-Achse



1.2.2.2. Geschichtliche Entwicklung des Metopiron-Test

Anfang der fünfziger Jahre fanden verschiedene Arbeitsgruppen, daß die Steroidsynthese der Nebennierenrinde durch chemisch dem Insektizid DDT verwandte Substanzen gehemmt werden kann (32). Auf der Suche nach einer Verbindung mit ähnlicher Wirkung, aber geringerer Toxizität als der bis dahin bekannten DDT-Verwandten, synthetisierten Benzze und Allen das Metopiron. Zusammen mit Chart et al fanden sie nach Gabe von Metopiron zuerst einen Abfall der 17-Hydroxykortikosteroide im Nebennierenvenenblut von Hunden (14).

Analog fanden Liddle et al (38) bei Patienten, die einer Nieren- bzw. Nebennierenoperation unterzogen werden mußten und kleine Mengen Metopiron erhielten, einen starken Hydroxykortikosteroidabfall im Nierenvenenblut. Bei weiteren Versuchen mit höherer oraler bzw. intravenöser Dosis von Metopiron sahen dieselben Untersucher dann allerdings paradoxerweise einen Anstieg der 17-Hydroxykortikosteroide im Plasma und Urin. Diese 17-Hydroxykortikosteroide wurden einer weiteren Analyse unterzogen und danach als 11-Desoxykortisol und seine Tetrahydroderivate identifiziert, Steroide die normalerweise in Urin und Plasma nicht in meßbarer Konzentration nachweisbar sind. Diese Untersuchungsergebnisse erinnerten an das angeborene Adrenogenitale Syndrom, dem ein Mangel an 11- β -Hydroxylase zugrunde liegt. In vitro Untersuchungen mit Enzymsystemen aus der Nebennierenrinde von Rindern bestätigten dann die Hemmung der 11- β -Hydroxylase durch das Metopiron.

1.22.3. Durchführung des Metopiron-Tests

Im klassischen Metopiron-Test (39, 47) werden Metopirondosen zwischen 500 und 750 mg sechsmal im Abstand von 4 Stunden oral verabreicht, und der Anstieg der 11-Desoxykortikosteroide und ihrer Metabolite im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Metcalf et al (40) und Donald et al (16) geben 1 g Metopiron oral in 6-stündigen Abständen über insgesamt 48 Stunden und bestimmen während dieser Zeit die Steroidausscheidung im Urin

bzw. den Anstieg der ACTH-Konzentration im Plasma um 8.00 und 16.00 Uhr während der Testperiode.

Gold et al (22) bevorzugen die intravenöse Gabe von 30 mg Metopiron/Kg Körpergewicht über 4 Stunden, wobei der Testbeginn morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr festgesetzt wird, da die Arbeitsgruppe bei späterem Beginn einen deutlich geringeren Anstieg der Ausscheidung von 17-Ketosteroiden nachweisen konnte.

Jubitz et al führten 1970 (27) den Metopironkurztest ein. Ähnlich wie Gold et al (22) hatte die Arbeitsgruppe beobachtet, daß der stärkste Anstieg des 11-Desoxykortikosteroids im Plasma nach Verabreichung des Metopirons zum Zeitpunkt des zirkadianen ACTH-Anstiegs, zwischen 2.00 und 6.00 Uhr morgens, zu verzeichnen ist. Sie verabreichten ihren Testpersonen 30 mg Metopiron/Kg Körpergewicht oral um Mitternacht zusammen mit einem kleinen Imbiß, durch den sowohl die Magenirritation verringert als auch die Resorption verzögert werden sollte. Bei den 41 untersuchten Personen, von denen 11 eine bekannte Hypophysenvorderlappeninsuffizienz hatten, gelang eine ebenso eindeutige Unterscheidung zwischen normaler und eingeschränkter Hypophysenvorderlappenfunktion wie mit dem klassischen Metopiron-Test. Auf Grund der Untersuchungsergebnisse wurde der Test mit der Bestimmung des ACTH- bzw. 11-Desoxykortisolspiegels um 8.00 Uhr morgens nach mitternächtlicher Einnahme von Metopiron standardisiert.

Da der Metopironkurztest zeitlich wenig aufwendig, leicht durchführbar ist und auf einem einzigen Meßparameter basiert, hat er den klassischen Metopiron-Test weitgehend ersetzt. Spiger et al (49) fanden bei einer Nachuntersuchung von 346 Metopironkurztests in nur 4,3 Prozent der Fälle einen subnormalen Anstieg der 11-Desoxykortikosteroide bei Patienten ohne Hinweis auf Hypophysenvorderlappeninsuffizienz oder Nebennierenerkrankung. In keinem Fall wurde eine falsch normale Reaktion nachgewiesen.

Zur Vermeidung einer falsch pathologischen Testreaktion sollen mindestens 16 Stunden vor Durchführung des Metopiron-

kurztests keine Kortisonpräparate eingenommen werden. Falsch pathologische Werte werden auch bei Einnahme von Psychopharmaka beobachtet, diese sind deshalb vor dem Test und während des Tests zu vermeiden (22, 40, 47).

1.2.2.4. Komplikationen und unerwünschte Nebenwirkungen

Von einer schwerwiegenden Komplikation, wie zum Beispiel einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz während oder nach dem Metopiron-Test wurde in der vorliegenden Literatur nicht berichtet. Relativ häufig sind vor allem nach oraler Einnahme von 1 g Metopiron und mehr Schwindel, Übelkeit und Magenverstimmung (22). Patienten mit Hypopituitarismus neigen zum Blutdruckabfall (40).

1.2.2.5. Normalwerte des Metopironkurztests

Spiger et al (49) fanden bei einer Nachuntersuchung von 346 Metopironkurztests, daß Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz einen 11-Desoxykortisolanstieg von weniger als $7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (200 nmol/l) zeigen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Schöneshöfer und Oelkers, die den Metopironkurztest in die klinische Diagnostik des Klinikums Steglitz einführten.

1.3. Fragestellung der Arbeit

Wie in den vorhergehenden Kapiteln dargestellt wurde, messen der Insulin-Hypoglykämie- und der Metopiron-Test die Funktion der ACTH-Nebennierenrinden-Achse über verschiedene Mechanismen. Die bisher veröffentlichten Arbeiten über einen Vergleich beider Tests befassen sich entweder mit der Sensitivität der Tests in der Diagnostik einer ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz (29, 30, 37) oder mit dem Ausmaß der ACTH-Stimulation durch Metopiron und Insulin-Hypoglykämie (17, 48 49).

Bisher wurde nicht untersucht, in wieweit aus dem pathologischen Ergebnis eines der beiden Tests, oder beider Tests,

eine Indikation zur Substitution mit Hydrokortison abgeleitet werden kann. In dieser Arbeit wurden retrospektiv Patienten untersucht, die sich beiden Tests unterzogen hatten. Dabei wurde geprüft, auf Grund welcher Kriterien bei ihnen eine Indikation zur Substitution mit Hydrokortison gestellt worden war. Ferner wurden die diagnostische und prognostische Wertigkeit beider Tests bei der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz erneut überprüft.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von Patienten der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin mit einer fraglichen oder gesicherten Erkrankung des Hypophysenvorderlappens bzw. des Hypothalamus. Einbezogen wurden solche Patienten, bei denen im Abstand von längstens 6 Monaten ein Insulin-Hypoglykämie- und ein Metopironkurztest durchgeführt wurden, ohne daß zwischen beiden Tests ein operativer oder strahlentherapeutischer Eingriff an der Hypophyse erfolgte.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Auswertung fand von März 1982 bis April 1983 anhand von Krankenunterlagen solcher Patienten statt, die zwischen Januar 1976 und September 1982 getestet worden waren. Bei den späteren Tests handelt es sich um Kontrolluntersuchungen dieses Patientenkollektivs. Anhand von Testprotokollen und Untersuchungsbüchern wurden 59 Patienten ermittelt, auf die die oben genannten Kriterien zutreffen, und deren Krankenakten aus der endokrinologischen Sprechstunde und von stationären Aufenthalten im Klinikum Steglitz vollständig zu erhalten waren (Tabelle 4 bis 7).

Bei 53 der 59 untersuchten Patienten besteht eine Erkrankung des Hypophysenvorderlappens bzw. Hypothalamus. Abbildung 5 zeigt Spektrum und Häufigkeit der verschiedenen Krankheitsbilder. Akromegalie, Prolaktinom und endokrin inaktive Adenome sind weitaus am häufigsten und machen 59 Prozent der untersuchten Fälle aus. Bei den Hypophysentumoren verschiedener Histologie handelt es sich um ein Spongioblastom, ein selläres Dermoid, zwei Kraniopharyngeome und zwei Hypophysentumore unbekannter Histologie. Der bei 5 Patienten bestehende Verdacht auf einen Hypophysentumor ist klinisch und röntgenologisch begründet. Bei 6 Patienten konnte eine Erkrankung

des Hypophysenvorderlappens bzw. Hypothalamus ausgeschlossen werden, siehe Abbildung 6.

2.2. Durchführung der Tests und Kriterien unserer Auswertung

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Testergebnisse wurden den Krankenakten entnommen, die Tests wurden somit nicht von mir selbst durchgeführt. Im Folgenden werden die für beide Tests im Klinikum Steglitz üblichen Auswertungskriterien dargestellt.

2.2.1. Metopironkurztest

Der Metopironkurztest erfolgte wie von Jubitz et al 1970 beschrieben. Die Patienten bekamen 30 mg Metopiron/Kg Körpergewicht oral um Mitternacht zusammen mit einem kleinen Imbiß. Am nächsten Morgen um 8.00 Uhr wurde Blut zur Bestimmung des 11-Desoxykortisols entnommen. Die Messung des 11-Desoxykortisols erfolgte mittels Radio-Immuno-Assay der Plasmadichlormethanextrakte, RIA-Bedingungen nach Schöneshöfer (50).

Nach den Ergebnissen von Schöneshöfer und Oelkers wurde ein Anstieg des Plasma-11-Desoxykortisol auf 200 nmol/l und darüber als normales Testergebnis gewertet. Dieser Normalbefund basiert auf der Testung von 37 gesunden Personen. Der Anstieg des 11-Desoxykortisol nach Metopiron betrug bei ihnen zwischen 205 und 507 nmol/l, im Mittel 311 ± 84 nmol/l.

2.2.2. Insulin-Hypoglykämie-Test

2.2.2.1. Durchführung

Der Insulin-Hypoglykämie-Test wurde bei den meisten Patienten im Rahmen eines kombinierten Hypophysenvorderlappen-Tests, mit gleichzeitiger Gabe von Insulin, TRH und LHRH vorgenommen. Die Patienten erhielten üblicherweise 0,1 IE-Insulin/Kg Körpergewicht. Patienten mit deutlichem Hinweis für eine ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz erhielten 0,075, solche

mit Verdacht auf eine erhöhte Insulintoleranz 0,2 I.E./Kg Körpergewicht. Blutentnahmen zur Bestimmung von Blutzucker, Kortisol, GH, TSH und LH erfolgten 30 Minuten vor Testbeginn, kurz vor der Insulininjektion und 15, 30, 45, 60 sowie 90 Minuten später. Die Bestimmungen von Kortisol und Blutzucker erfolgten im Klinisch-Chemischen-Institut des Klinikums Steglitz. Kortisol wurde radioimmunologisch im Arias-II, Kit von Becton und Dickinson, gemessen. Der Blutzucker wurde mittels Hexokinase-Methode aus Vollblut bestimmt.

2.2.2.2. Auswertungskriterien

In die Beurteilung des unter ausreichender Hypoglykämie durchgeführten Insulin-Hypoglykämie-Tests geht wie oben beschrieben sowohl der Kortisolbasiswert als auch der maximale Kortisolanstieg ein. Wie Tabelle 1 verdeutlicht, sind die Kriterien für einen normalen Testausfall, je nach Kortisolbestimmungsmethode und Autor, unterschiedlich. Im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin wird der Test als normal gewertet, wenn das Basiskortisol mindestens 200 nmol/l und der maximale Kortisolanstieg ebenfalls mindestens 200 nmol/l beträgt, vorausgesetzt der Blutzucker sinkt auf 2,2 mmol/l und weniger. Der Normalwert für das Basiskortisol beruht auf einer Untersuchung, die von Schöneshöfer und Mitarbeitern im Klinikum Steglitz an 44 gesunden Personen durchgeführt wurde. Das Plasmakortisol um 8.00 Uhr morgens lag bei ihnen zwischen 6,9 µg/100 ml (190 nmol/l) und 23 µg/100 ml (635 nmol/l), im Mittel $11,6 \pm 48$ µg/100 ml (320 ± 132 nmol/l). Die Bestimmung des Plasmakortisols erfolgte radioimmunologisch nach papierchromatographischer Vortrennung. Der Normalwert für den maximalen Kortisolanstieg wurde den von James und Landon für den Insulin-Hypoglykämie-Test aufgestellten Richtlinien entnommen (28), da im Klinikum Steglitz kein ausreichend großes Kollektiv normaler Testpersonen untersucht wurde.

Als Basiskortisol wird der Plasmakortisolspiegel zu Beginn

der Untersuchung, d. h. unmittelbar vor Injektion des Insulins, angesehen. Dieser Wert ist in den meisten Fällen nicht identisch mit dem niedrigsten während des Tests gemessenen Plasmakortisolspiegel, der häufig innerhalb der ersten 30 Minuten nach Insulingabe weiter abfällt. Der maximale Kortisolanstieg ist die Differenz zwischen dem niedrigsten und dem höchsten während des Tests gemessenen Plasmakortisolwert.

Beurteilt man den Test formal mittels der beiden genannten Kriterien, dann sind auch solche Tests als pathologisch zu werten, bei denen ein hoher Kortisolbasiswert mit einem submaximalen Kortisolanstieg bzw. ein leicht erniedrigter Kortisolbasiswert mit einem starken maximalen Anstieg verbunden ist. Im ersten Fall ist es wahrscheinlich, daß durch psychischen und körperlichen Streß, wie Angst und Schmerz, ein Teil der Streßreaktion vorweggenommen wird, in den Basiswert eingeht, und so nur noch eine submaximale Reaktion auf die Hypoglykämie zustande kommt. Im zweiten Fall kann davon ausgegangen werden, daß auch bei leicht erniedrigtem Kortisolbasiswert ein starker Kortisolanstieg bedeutet, daß der Proband zu einer normalen Streßreaktion in der Lage ist. Laurent de Angulo et al (3) haben dies bei der Beurteilung ihrer Tests berücksichtigt und bewerten in diesen Fällen auch solche Tests als normal, bei denen formal ein Kriterium nicht erfüllt ist.

An Hand unserer Untersuchungsergebnisse haben wir für den Insulin-Hypoglykämie-Test mit Hilfe eines Punktsystems einen Index erstellt, in den der Kortisolbasiswert und der maximale Kortisolanstieg unter Berücksichtigung der vorgenannten Überlegungen eingehen. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, werden für den Kortisolbasiswert zwischen -2 und +3 Punkte vergeben, für den maximalen Kortisolanstieg zwischen -2 und +2. Die Addition der beiden Punktzahlen ergibt den Index. Ein normales Testergebnis wird angenommen, wenn die Punkte des Kortisolbasiswertes und des maximalen Kortisolanstiegs zusammen einen Index von +1 und darüber ergeben. Entsprechend zeigt

ein Index zwischen 0 und -4 ein pathologisches Testergebnis an. Es muß betont werden, daß die Punkteskala an Hand unserer Testergebnisse rein empirisch aufgestellt wurde. Im Rahmen dieser Arbeit hat sich der Index bewährt. Er ermöglicht mittels einer einzelnen Zahl, in die alle Testbewertungskriterien eingegangen sind, eine Unterscheidung zwischen normalem und pathologischem Testausfall und eine gewisse Quantifizierung pathologischer Tests.

Tabelle 2

Kortisolbasiswert

nmol/l	< 100	100-200	201-400	401-500	501-600	> 600
Punkte	-2	-1	0	1	2	3

max. Kortisolanstieg

nmol/l	< 50	50-150	151-200	201-400	> 400
Punkte	-2	-1	0	1	2

normales Testergebnis	IHT-Index ≥ 1
pathologisches Testergebnis	IHT-Index < 1

Bei den 63 unter suffizienten Bedingungen durchgeführten Insulin-Hypoglykämie-Tests bestand in 58 Fällen eine Übereinstimmung zwischen der Testbewertung an Hand des Index einerseits und der Berücksichtigung von Kortisolbasiswert und maximalem Kortisolanstieg andererseits. In 4 Fällen war ein hoher Kortisolbasiswert verbunden mit einem nur submaximalen Kortisolanstieg, einmal fand sich bei einem gering erniedrigten Kortisolbasiswert ein hoher maximaler Anstieg, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Patient	IHT-Index	Basiskortisol max. nmol/l	Kortisolanstieg nmol/l
A. N. ♀	1	422	179
H. R. o	2	635	166
Sch. M. ♀	1	690	0
K. H. o	1	178	439
R. H. ♀	1	516	89

Bei formaler Beurteilung mittels der oben genannten Kriterien sind die Insulin-Hypoglykämie-Tests der Tabelle 3 als pathologisch zu bewerten. Bei 4 Personen (A. N., H. R., Sch. M., R. H.) kann davon ausgegangen werden, daß im hohen Basiskortisol ein Teil der Streßreaktion vorweggenommen wurde. Daß in diesen Fällen der fehlende bzw. erniedrigte Kortisolanstieg unter Hypoglykämie nicht als pathologisch zu bewerten ist, drückt sich im IHT-Index aus. Im Falle des Patienten K. H. kann man davon ausgehen, daß ein maximaler Kortisolanstieg unter Hypoglykämie von 439 nmol/l auch bei geringfügig erniedrigtem Basiskortisol eine normale Streßreaktion beinhaltet.

2.3. Kriterien für die Notwendigkeit einer Substitution mit Hydrokortison

Die meisten Patienten wurden nach einer Hypophysenoperation zunächst routinemäßig mit Hydrokortison substituiert (siehe Tabelle 4 bis 7). Die Beendigung der Substitution erfolgte üblicherweise nach dem Vorliegen des Insulin-Hypoglykämie- bzw. Metopiron-Testergebnisses. Die Dauer dieser postoperativen Substitution lag, je nach dem Vorliegen der Testergebnisse und dem Nachuntersuchungstermin in der endokrinolo-

gischen Sprechstunde, zwischen wenigen Wochen und 8 Monaten. Im Folgenden wird dann von einer Substitutionsbedürftigkeit bezüglich Hydrokortison gesprochen, wenn entweder klinisch bei Alltagsbelastung eine eindeutige Leistungsinsuffizienz vorlag, oder das fraglich gestörte Befinden des Patienten durch die Substitution eindeutig gebessert wurde. Bei mangelhaften klinischen Angaben wurde eine Substitution für mindestens 12 Monate nach postoperativer Testung als Substitutionsindikation gewertet, da dieser Zeitraum für eine routinemäßige postoperative Substitutionstherapie unüblich ist. Die Substitutionsdosis liegt in der Regel zwischen 20 und 30 mg Hydrokortison/Tag, siehe Tabelle 5 bis 7. Es muß betont werden, daß alle Patienten mit einem pathologischen Ergebnis in einem der beiden Tests einen Notfallausweis und 50 mg injizierbares Prednisolon erhalten haben. Im Klinikum Steglitz werden eingreifende diagnostische Maßnahmen und Operationen bei diesen Patienten nur unter Kortisolschutz durchgeführt.

2.4. Methodik der Datengewinnung

2.4.1. Kriterien der Aktenauswertung

Die Krankenakten wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

1. Diagnose

2. Symptomatik bezüglich einer Insuffizienz oder vermehrten Produktion der verschiedenen Hypophysenvorderlappenhormone zu Beginn der Erkrankung und im Verlauf

3. Zeitpunkt und Ergebnis von:

3.1. Metopiron-Test

3.2. Insulin-Hypoglykämie-Test

3.3. LH-RH- und TRH-Test

3.4. T_3/T_4 - Test

3.5. Röntgenaufnahme des Schädels und ggf.

Sella-Tomographie

3.6. Computertomogramm des Kopfes

4. Indikationsstellung und Zeitpunkt einer Hypophysenoperation, sowie intraoperativer und histologischer Befund eines Hypophysentumors
5. Indikationsstellung und Beginn, sowie gegebenenfalls Ursache für die Beendigung einer Substitutionstherapie mit Hydrokortison, unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Symptomatik einer Insuffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse und der Beziehung zum Metopiron- und Insulin-Hypoglykämie-Testergebnis.

Als Hinweis für das Vorliegen einer Insuffizienz oder autonomen Produktion der verschiedenen Hypophysenvorderlappenhormone wurden folgende Symptome und Befunde gewertet: Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Einschränkung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Schwindel, Ohnmachtsanfälle, Neigung zur Hypoglykämie, Blässe der Haut, Verminderung der Libido, Verminderung der Potenz, Verminderung der Axillar- und Brustbehaarung sowie des Bartwuchses, Hodenatrophie, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Trinkmenge. Die Beurteilung erfolgte semiquantitativ nach folgendem Schema:

- nicht vorhanden
- + geringgradig
- ++ mittelgradig
- +++ hochgradig

2.4.2. Weitere Informationsquellen

Bei mangelhaften oder nicht eindeutigen Informationen aus den Patientenakten erfolgte eine Rücksprache mit den behandelnden Endokrinologen. In 4 Fällen wurden unzureichende Daten der Akte durch telefonische bzw. schriftliche Kontaktaufnahme mit

Patienten ergänzt.

2.5. Methodik des Datenvergleichs

2.5.1. Einteilung der Patienten in Gruppen entsprechend den Testergebnissen

Anhand der Testergebnisse wurden die Patienten in 4 verschiedene Gruppen unterteilt:

1. Patienten mit normalem Ergebnis in beiden Tests
2. Patienten mit pathologischem Ergebnis in beiden Tests
3. Patienten mit normalem Ergebnis im Metopiron- und pathologischem im Insulin-Hypoglykämie-Test
4. Patienten mit normalem Ergebnis im Insulin-Hypoglykämie- und pathologischem im Metopiron-Test

In einer fünften Gruppe wurden die Patienten zusammengefaßt, bei denen in einem der beiden Tests die Testbedingungen nicht erfüllt waren.

Innerhalb der ersten vier Gruppen wurden Häufigkeit und Anlaß einer Substitution mit Hydrokortison untersucht. Ferner wurde überprüft, ob einem von beiden Tests eine prognostische Wertigkeit bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufes zukommt. Ebenfalls untersucht wurde die Häufigkeit der Insuffizienz weiterer Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens innerhalb der einzelnen Gruppen.

2.5.2. Berechnung der Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse und Ergebniskombinationen beider Tests

Die Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse und Ergebniskombinationen beider Tests wird mittels einer Vierfeldertafel dargestellt, siehe Seite 46.

2.5.3. Überprüfung der statistischen Zusammenhänge zwischen dem 11-Desoxykortisol im Metopiron-Test und den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests

Zur Überprüfung ob Korrelationen zwischen dem 11-Desoxykortisol im Metopiron-Test und den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests existieren, wurden entsprechende Korrelogramme erstellt und die Korrelationsfaktoren berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Einteilung der Patienten nach Testergebnissen

3.1.1. Patienten mit normalem Ergebnis im Insulin-Hypoglykämie- und Metopironkurztest

Diese Gruppe umfaßt 16 Patienten, siehe Tabelle 4. In 13 Fällen liegt eine Erkrankung des Hypophysenvorderlappens bzw. Hypothalamus vor; bei 3 Patienten konnte sie ausgeschlossen werden. Bei keinem dieser Patienten bestand zum Zeitpunkt der Tests oder im weiteren Verlauf, im Sinne der oben genannten Kriterien, eine Indikation zur Substitution mit Hydrokortison.⁺ Eine Einschränkung muß bei Patientin R. K. insofern gemacht werden, als es sich um Tests handelt, die präoperativ durchgeführt wurden und wo keine Verlaufsbeobachtung möglich war. Bei allen anderen Patienten wurde im weiteren Beobachtungszeitraum kein operativer oder strahlentherapeutischer Eingriff an der Hypophyse vorgenommen.

In 8 Fällen erfolgte im weiteren Verlauf eine Kontrolle des Insulin-Hypoglykämie-Tests. Bei 6 Patienten fand sich unverändert ein normales Testergebnis, zweimal war die Streßfähigkeit mit einem IHT-Index von 0 geringfügig eingeschränkt. In keinem Fall wurde eine Kontrolle des Metopironkurztests durchgeführt.

3.1.2. Patienten mit pathologischem Ergebnis im Metopiron- und Insulin-Hypoglykämie-Test

Diese Gruppe umfaßt 19 Patienten, siehe Tabelle 5. 14 dieser Patienten sind im Sinne der oben genannten Kriterien eindeutig substitutionsbedürftig. Die Substitution mit Hydrokor-

⁺ Wenn im weiteren Text von Substitution und Substitutionsbedürftigkeit die Rede ist, so ist die Substitution mit Hydrokortison in einer Tagesdosis von 20 bis 30 mg gemeint.

Tabelle 4

Patienten mit normaler Reaktion im Metopiron- und im Inulin-Hypoglykämie-Test

Patient	Diagnose	Hypophysen- operation	11-Desoxykortisol nach Metopiron		Inulin-Hypoglykämie-Test		max. Kortisol		Index	Substitution mit Hydrokortison	
			Zeitpunkt	nmol/l	Zeitpunkt	insulin- dosis i.E./kg	Basalkortisol nmol/l	anstieg nmol/l		nicht diagnostisch	(inklusive postop. Routinesubstitution)
R.K. ♀	Prolaktinom	Feb. 82	Jan. 82	346	Jan. 82	insgesamt 8	378	447	2	+	postop. Substitution
L.D. ♂ (2)	Prolaktinom	Feb. 78	März 78	245	März 78	0.1	737	450	5	+	-
Ph.J. ♂	chromophobes Adenom	März 80	Juni 82	512	Juli 82	0.1	320	361	2	+	postop. bis Juli 80 25 mg
Sch.M. ♀	Ausschluß e. Akromegalie	-	April 78	369	März 83	0.1	800	190	3	+	-
L.L. ♀	Akromegalie	Nov. 71 April 76	März 79	518	Feb. 78	0.1	690	-	1	+	-
K.G. ♀ (2)	Akromegalie	März 80	Okt. 80	340	Sept. 78	0.1	431	461	3	+	-
H.W. ♂	Spongio- blastom	Aug. 78	März 81	436	Okt. 80	0.1	291	411	2	+	-
Sp.H. ♀	prim. Hypo- thyreose	-	April 77	225	April 80	0.1	236	264	1	+	postop. bis Sept. 80 25 mg
Z.J. ♂	sek. Hypo- thyreose	-	Feb. 81	329	Mai 82	0.1	358	152	0	+	-
K.H. ♂	Diabetes insipidus	-	Nov. 78	338	Jan. 81	0.1	293	394	3	+	-
B.E. ♀	V.a. Empty sella	-	Aug. 77	436	Sept. 82	0.1	435	461	3	+	-
B.G. ♂	Prader-Willi- Syndrom	-	Okt. 78	353	März 77	0.1	524	400	4	+	-
S.A. ♂	Ausschluß e. Akromegalie	-	Nov. 76	243	März 81	0.075	202	381	1	+	-
K.L. ♂ (2)	Hypophysen- adenom	April 78	Aug. 78	223	Nov. 78	0.1	178	439	1	+	-
R.H. ♀	Ausschluß e. Hypophysen- tumors	-	März 79	421	Nov. 78	0.1	491	268	2	+	-
Sch.E. ♀	V.a. Hypo- physentumor	-	Mai 80	228	Feb. 79	0.1	197	761	1	+	seit März 80 wechselnde Dosen, zu- letzt 10 mg
					Juni 80	0.075	162	310	0	+	-
					Nov. 76	0.2	235	207	1	+	-
					Juni 78	0.1	244	244	1	+	April bis Juli 78 20 mg
					Feb. 82	0.1	472	328	2	+	ab Okt. 78 bis Aug. 79 25 mg
					Nov. 78	0.1	516	89	1	+	-
					März 80	0.1	224	217	1	+	-

Patienten mit pathologischer Reaktion im Metopiron- und im Inulin-Hypoglykämie-Test

Patient	Diagnose	Hypophysen- operation	11-Desoxykortisol nach Metopiron		Zeitpunkt		Inulin-Hypoglykämie-Test		Index	Substitution mit Hydrokortison	
			Zeitpunkt	mmol/l	Zeitpunkt	mmol/l	basal	max. Kortisol- anstieg nmol/l		a	b
G.R.P. (2)	♂ Prolaktinom	Nov. 72 Aug. 75	April 81	115	Feb. 81	0.075	177	154	-1	+	März 78 bis Sept. 81 25 mg
A.N. (2)	♀ Prolaktinom	Jan. 81 Okt. 82	Mai 82 Sept. 82	139 17,5	Mai 82	0.1	312	113	-1	+	v.Mai 81 bis vor der Rezidiv- Op. keine Substitution
L.D. (1)	♂ Prolaktinom	Feb. 78	Sept. 77	112	Sept. 77	0.1	196	72	-3	+	ab Sept. 77 bis zur Op. 30 mg postop. wechselnde Dosen
K.R. (2)	♀ Prolaktinom	Okt. 62 Dez. 73 Juli 77	Aug. 77	175	Aug. 77 April 83	0.1 0.1	447 441	88 279	0	+	Substitution mit wechselnden Dosen von Juli bis Dez. 77
Sch.H. (1)	♀ Prolaktinom	Feb. 77	Juli 77 Nov. 80	169 264	April 77 Sept. 81	0.1 0.1	157 455	244 116	0	+	postop. bis Dez. 77 20 mg
Z.H. (2)	♂ Akromegalie	Okt. 80 Aug. 81	Nov. 81	64	Nov. 81 Dez. 82	0.15 0.15	205 190	75 260	-1 0	+	postop. bis Dez. 82, zuletzt 10 mg
K.G. (1)	♀ Akromegalie	März 80	Aug. 78	184	Aug. 78	0.1	117	364	0	+	-
Pf.W. (2)	♂ chromophob. Adenom	Juli 76	April 81	66	März 81	0.1	159	133	-2	+	seit der Op. 25 mg
F.H.J. (2)	♂ chromophob. Adenom	Aug. 77	Nov. 77	20	Nov. 77 Nov. 78	0.075 0.1	25 25	7 57	-4 -4	+	seit Juli 77 37,5 mg Cortison-Giba
K.J. (2)	♂ chromophob. Adenom	März 82	Mai 82	5	März 82	0.1	55,2	-	-4	+	postop. 25 mg
B.J. (2)	♂ chromophob. Adenom	Juli 77	Feb. 82	9,2	Feb. 82	0.1	61	2	-4	+	seit 74 Substitution mit wechselnden Dosen
M.B. (2)	♀ chromophob. Adenom	Aug. 82	Juni 82	55	Juli 82	0.1	127	39	-3	+	seit Juni 82 30 mg, postop. weiter substituiert
W.W. (1,2)	♀ v.a. Hypo- physentumor	-	Juni 82	55	Sept. 82	0.1	353	168	0	+	seit Dez. 81 wechselnde Dosen, zuletzt 20 mg
H.Ch. (2)	♀ Empty sella	Feb. 80	März 80	54	Mai 80	0.1	41	66	-3	+	postop. 25 mg
K.V. (2)	♀ Craniopharyn- giom	Juli 80	Sept. 80	4	Sept. 80	0.1	21	40	-4	+	postop. 25 mg
G.J. (2)	♀ selläres Dermoid	Mai 82	Feb. 81	3,7	Jan. 81	0.075	15	69	-3	+	postop. 25 mg
K.H. (2)	♀ v.a. Craniopharyn- giom	April 82	April 82	41	April 82	0.1	154	59	-2	+	seit Feb. 81 25 mg
S.St. (2)	♀ posttraum. Hypophysen- insuff.	Mai 79	Mai 79	24	Mai 79	0.1	52	34	-4	+	seit April 82 20 mg
K.Z. (2)	♀ Hypopituitarismus	Aug. 82	Aug. 82	161	Juli 82	0.1	469	127	0	+	seit Jan. 78 25 mg seit Juli 82 20 mg

a Substitution auf Grund klinischer Hinweise für eine Insuffizienz der vorderen Hypophysenlappen

tision erfolgte in 12 Fällen primär aufgrund der klinischen Symptomatik. Im Vordergrund der Beschwerden standen Müdigkeit, Schwäche und Antriebslosigkeit. Bei 2 Patienten (H. Ch., K. J.) wurde die postoperativ zunächst routinemäßig durchgeführte Substitution, aufgrund der Ergebnisse von Metopiron- und Insulin-Hypoglykämie-Test, fortgesetzt. Detaillierte Angaben zur Klinik waren in beiden Fällen nicht zu erhalten. 2 der 14 Patienten (L. D., E. H.) waren nur vorübergehend substitutionsbedürftig. Patient L. D., der präoperativ klinisch eindeutig substitutionsbedürftig war, zeigte postoperativ eine vollständige Erholung der kortikotropen Hypophysenvorderlappenfunktion, erkennbar an der Normalisierung des Metopiron- und Insulin-Hypoglykämie-Testergebnisses (siehe Tabelle 4). Bei Patient E. H. zeigte die Kontrolle des Insulin-Hypoglykämie-Tests ein Jahr nach der Rezidivoperation eine Besserung der Streßfähigkeit. Die Beendigung der Substitution mit Hydrokortison wurde von dem Patienten im weiteren Verlauf gut toleriert.

Bei 3 Patienten (Sch. H., K. G., K. R.) mit geringgradiger Einschränkung im Metopiron- und im Insulin-Hypoglykämie-Test (11-Desoxykortisol zwischen 169 und 184 nmol/l, IHT-Index 0), die keine klinischen Hinweise für eine verminderte Streßfähigkeit zeigten, wurde eine Substitutionstherapie nicht für indiziert gehalten. Alle 3 Patienten waren im weiteren Verlauf klinisch unauffällig. Eine Kontrolle des Metopiron-Tests bei Patientin Sch. H. nach dreieinhalb Jahren ergab einen Normalbefund, der Insulin-Hypoglykämie-Test war viereinhalb Jahre später unverändert. Bei Patient K. R. zeigte die Kontrolle des Insulin-Hypoglykämie-Tests nach sechs Jahren einen Normalbefund.

Bei Patient G. H. P. wurde bei gutem klinischen Befinden die Substitution mit Hydrokortison beendet, obwohl im Vergleich zu früheren Testergebnissen (siehe Tabelle 7) eine Zunahme der kortikotropen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz anzunehmen war. Im weiteren Verlauf traten bei dem Patienten

unter Alltagsbelastung keine klinischen Anzeichen einer verminderten Streßtoleranz auf.

Patientin A. N., die zum Zeitpunkt der Testung klinisch unauffällig war, und nicht substituiert wurde, mußte 5 Monate später an einem Rezidiv des Prolaktinoms operiert werden. Klinisch war plötzlich eine Sehverschlechterung eingetreten, der Metopiron-Test war jetzt hochgradig eingeschränkt.

3.1.3. Patienten mit normalem Ergebnis im Metopiron- und pathologischem im Insulin-Hypoglykämie-Test

Diese Gruppe umfaßt 15 Patienten, siehe Tabelle 6. In allen Fällen liegt eine Erkrankung des Hypophysenvorderlappens bzw. Hypothalamus vor.

Im Sinne der oben genannten Kriterien ist lediglich Patient Sch. B. eindeutig substitutionsbedürftig. Die Substitution erfolgte bei diesem Patienten primär aufgrund klinischer Kriterien für eine Insuffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse. Der Patient klagte über zunehmende Müdigkeit und Schwäche sowie leichte Erschöpfbarkeit. Im weiteren Verlauf trat ein Diabetes insipidus auf. Der Krankheitsverlauf war progredient, der Patient verstarb 3 Jahre nach Beginn der Beschwerden. Bei der Sektion fand sich ein Dysgerminom mit Ausbreitung am Boden des 3. Ventrikels und im Kleinhirn sowie mit Infiltration der Meningen.

Von den übrigen 14 Patienten waren 11 im weiteren Beobachtungszeitraum klinisch unauffällig und somit niemals substitutionsbedürftig. Bei 9 dieser Patienten war der Insulin-Hypoglykämie-Test lediglich geringgradig eingeschränkt, IHT-Index 0 bzw. -1. In 2 Fällen war die Einschränkung deutlicher (Sch. D., Z. R.), IHT-Index hier -2 bzw. -3.

Bei 7 dieser Patienten wurde der Insulin-Hypoglykämie-Test im weiteren Verlauf kontrolliert. Dabei war das Testergebnis, bezogen auf den IHT-Index, in 6 Fällen gebessert bzw. normalisiert, einmal unverändert. Im Rahmen der ersten kombinierten Hypophysenvorderlappen-Tests bestand bei 4 dieser Patienten

Tabelle 6

Patienten mit normaler Reaktion im Metopiron- und pathologischer im Inulin-Hypoglykämie-Test

Patient	Diagnose	Hypophysen- operation	11-Desoxykortisol nach Metopiron		Inulin-Hypoglykämie-Test		Index	Index	Substitution: r.i. Hydrokortison	
			Zeitpunkt	Zeitpunkt	basal	max. Kortisol- anstieg nmol/l			a	b
K.R. ♀ (1)	Prolaktinom	62 Okt. 73 Juli 77	62 Juni 76	228	April 76	428	55	0	+	Substitution: mit wechselläufigen Dosen v. Juni bis Okt. 77
Z.G. ♀	Prolaktinom	77 Juni 77	77 Juni 80	329	März 80 Juni 81	135 377	242 310	0 1	+	-
S.A. ♀	Prolaktinom	78 Okt. 78	78 Nov. 78	229	Nov. 78	169	339	0	+	präop. Pat. substituiert Jan. bis Okt. 78 15 mg
Sch.H. ♀ (2)	Prolaktinom	77 Feb. 77	80 Nov. 80	264	Nov. 80 Sept. 81	391 455	175 118	0 0	+	orthop. bis Dez. 77 20 mg
M.E. ♀	Prolaktinom	80 Jan. 80	80 Sept. 80	225	Sept. 80	375	180	0	+	postop. bis Sept. 80 25 mg
Z.H. ♀	Akromegalie	80 Jan. 80	80 Juli 80	246	Mai 80 Sept. 81	347 444	48 63	-2 0	+	postop. bis Juni 80 25 mg
B.J. ♀ (2)	Akromegalie	77 April 77	80 Okt. 80	438	Mai 81 Mai 81	275 360	107 358	-1 1	+	-
Sch.U. ♀	Akromegalie	81 Aug. 81	81 Juli 81	294	Mai 81	137	71	-2	+	postop. Substitutionsbe- dürftigkeit:
A.H. ♀	Akromegalie	-	77 Nov. 77 Mai 79	249 238	Juni 77	196	182	-1	+	-
K.G. ♂ (1,2)	Akromegalie	80 März 80	78 Nov. 78	269	Aug. 78	117	364	0	+	-
P.R. ♂	hypophysärer Riesentumor	77 Juni 77	77 Aug. 77	205	Aug. 77 Sept. 78	270 261	151 544	0 2	+	postop. bis April 78, zuletzt 15 mg
P.A. ♀	Hypophysen- adenom	76 Juli 76	76 Sept. 76	309	Aug. 76 Okt. 78	317 572	80 769	-1 4	+	-
Sch.B. ♂	Dysgerminom	-	78 Okt. 78	358	Aug. 78 Feb. 79	37 83	21 35	-4 -4	+	ab Okt. 78 25 mg
K.S. ♀	V.a. Hypo- physentumor	-	81 Juni 81	350	Jan. 81 April 83	425 289	328 513	0 2	+	-
Sch.D. ♂	Diabetes insipidus	-	80 Dez. 80	518	Dez. 80	159	20	-3	+	-

a Substitution auf Grund klinischer Hinweise für eine Ineffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse

b Substitution auf Grund des pathologischen Ergebnisses von Metopiron u./o. Inulin-Hypoglykämie-Test

gleichzeitig eine insuffiziente Wachstumshormonsekretion, 5 zeigten eine unzureichende LH- und 2 eine verminderte TSH-Sekretion (siehe auch Tabelle 8). Bei der Testkontrolle waren die Ergebnisse unverändert, außer daß bei einem Patienten die unzureichende TSH-Sekretion normalisiert, bei einem anderen eine Insuffizienz der TSH-Achse neu aufgetreten war. Der Metopiron-Test wurde einmal kontrolliert (Patientin A. H.); er zeigte unverändert einen Normalbefund.

3 Patienten (K. G., Sch. U., K. R.) mußten sich im weiteren Verlauf einer Hypophysenoperation unterziehen. Lediglich bei Patientin K. R. handelt es sich um eine Progredienz der Krankheit. Bei dieser Patientin bestand computertomographisch der hochgradige Verdacht auf ein Tumorrezidiv. Klinische Zeichen einer verminderten Streßtoleranz waren nicht vorhanden. Patientin K. G. wurde operiert nach erfolglosem Versuch der Wachstumshormonsuppression durch Pravidel, auch hier bestand klinisch kein Hinweis auf eine Insuffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse. Patientin Sch. U. wurde operiert aufgrund des computertomographisch nachgewiesenen intrasellären Tumors, eine präoperative Substitutionstherapie war klinisch nicht indiziert.

Eine eindeutige Progredienz im weiteren Krankheitsverlauf zeigten, wie aus dem oben Gesagten ersichtlich ist, 2 Patienten, nämlich Sch. B. und K. R..

3.1.4. Patienten mit normalem Insulin-Hypoglykämie- und pathologischem Metopiron-Testergebnis

Zu dieser Gruppe gehören 13 Patienten, siehe Tabelle 7. In 12 Fällen liegt eine Erkrankung des Hypophysenvorderlappens vor, eine Patientin leidet an Anorexia nervosa.

3 Patienten (G. H. P., W. L., W. W.) sind im Sinne der oben genannten Kriterien zumindest zeitweise substituitionsbedürftig. Bei 2 dieser Patienten (W. L., W. W.) wurde die Substitutionsindikation primär aufgrund der Klinik gestellt.

Tabelle 7

Patienten mit pathologischer Reaktion im Metopiron- und normaler im Inulin-Hypoglykämie-Test

Patient	Diagnose	Hypophysenoperation	11-Desoxykortisol nach Metopiron		Inulin-Hypoglykämie-Test		Index	Substitution mit Hydrokortison	
			Zeitpunkt	nmol/l	Zeitpunkt	Inulin-Hypoglykämie-Test Inulin-Dosis i. E./Kg.		max. Kortisol- anstieg nmol/l	max. Kortisol- anstieg nmol/l
A.N. (1)	♀ Prolaktinom	Jan. 81 Okt. 82	April 81 Mai 82 Sept. 82	165 139 17,5	Okt. 81 Mai 82	0,075 0,1	+	179 113	postop. bis April 81 20 mg
H.R.	♀ Prolaktinom	Aug. 79	März 78	48	April 78 Mai 79	0,1 0,1	+	166 182	postop. Substitutionsbedürftigkeit
W.L.	♀ Prolaktinom	Röntgenstrahlung 54	Dez. 77	159	Dez. 77	0,02	+	450	seit Dez. 77 wechselnde Dosen, zuletzt 30 mg
G.H.P. (1)	♂ Prolaktinom	Nov. 71 Nov. 72 Aug. 75	März 78 April 81	103 115	Dez. 77 Dez. 81	0,075 0,1		346 154	März 78 bis Sept. 81 25 mg
D.S. (2)	♀ Akromegalie	März 82	März 82	90	Sept. 82 Mai 83	0,1 0,1	+	231 256	postop. bis Juli 82 25 mg
D.J.	♀ Akromegalie	März 82	März 82	166	März 82 Sept. 82	0,1 0,1		273 461	postop. bis Juni 82 25 mg
K.R.	♀ Akromegalie	Mai 61 Sept. 75	Nov. 77	62	Dez. 77	0,2	+	252	Mai 75 bis Aug. 75 25 mg Mai 77 bis März 78 25 mg
P.G.	♀ chromophobes Adenom	Sept. 77	Jan. 78	165	Jan. 78 Dez. 78	0,1 0,1	+	318 356	postop. bis März 78 25 mg
K.L.	♂ Hypophysenadenom	April 78	Jan. 78	60	Jan. 78	0,1	+	331	postop. Substitutionsbedürftigkeit
H.K.H.	♂ V.a. Hypophysentumor	April 78	April 78	95	April 78 Juli 79	0,1 0,1	+	695 369	-
B.H.	♀ Anorexia nervosa		Juli 79	143	Juli 79	0,1	+	459	-
K.H.	♀ V.a. Craniopharyngeom	Nov. 80 April 82	Nov. 80 April 82	170 42	Nov. 80 April 82	0,1 0,1	+	239 39	ab April 82 20 mg
W.W.	♀ V.a. Immunhypophysitis		Juni 82	55	März 82 Sept. 82	0,1 0,1	+	212 168	seit Dez. 81 wechselnde Dosen, zuletzt 20 mg

a Substitution auf Grund klinischer Hinweise für eine Ineffizienz der ACTH-Nebenkurrenaden-Achse

b Substitution auf Grund des pathologischen Ergebnisses von Metopiron- u./o. Inulin-Hypoglykämie-Test

Hypotonie, Schwindel, Schwäche, fehlende Schambehaarung und Verminderung der lateralen Augenbrauen waren die klinischen Symptome und Befunde bei Patientin W. L.. Schwäche, leichte Ermüdbarkeit und auffallende Blässe standen bei der Patientin W. W. im Vordergrund. Bei dieser Patientin zeigte die Kontrolle des Insulin-Hypoglykämie-Tests dann eine leichte Einschränkung der Streßfähigkeit, siehe Tabelle 5. Patient G. H. P. wurde aufgrund des pathologischen Ergebnisses im Metopiron-Test zwischen März 1978 und September 1981 mit Hydrokortison substituiert. Wie bereits oben berichtet, wurde die Substitutionstherapie im September 1981 beendet obwohl die Testkontrollen jetzt auch eine geringfügige Einschränkung der Streßtoleranz, IHT-Index 0, zeigten.

Vier Patienten (D. S., D. J., K. R., F. G.) wurden auch im weiteren Verlauf klinisch nicht substituitionsbedürftig. Bei 3 dieser Patienten ergab die Kontrolle des Insulin-Hypoglykämie-Tests erneut einen Normalbefund.

Bei 3 Patienten (A. N., H. R., K. L.) wurde eine Hypophysenoperation bzw. -rezidivoperation notwendig. Patientin H. R. wurde operiert wegen einer computertomographisch gesicherten Größenzunahme des intrasellären Tumors. Die Kontrolle des Insulin-Hypoglykämie-Tests zeigte bei der Patientin eine herabgesetzte Streßtoleranz, entsprechende klinische Symptome bot die Patientin nicht. Patient K. L. klagte bereits zu Beginn der Diagnostik über Schwäche, Abgeschlagenheit, Libido- und Potenzverlust. Die klinische Symptomatik war allerdings nicht so gravierend, daß eine präoperative Substitutionstherapie notwendig war. Bei Patientin A. N. wurde 13 Monate nach der ersten Testung eine Kontrolle beider Tests durchgeführt. Dabei waren sowohl der Metopiron- als auch der Insulin-Hypoglykämie-Test pathologisch, ohne daß eine entsprechende klinische Symptomatik vorlag. Wie bereits berichtet, mußte sich die Patientin kurze Zeit später einer Rezidivoperation unterziehen..

Patientin K. H. klagte eineinhalb Jahre nach Testung über zunehmende Schwäche und Schwindel. Bei Kontrolle fand sich in beiden Tests eine starke Einschränkung der kortikotropen Hypophysenvorderlappenfunktionen.

Bei Patient H. K. H. zeigte eine spätere Kontrolle des Insulin-Hypoglykämie-Tests eine leichte Verminderung der Streßtoleranz. Computertomographisch bestand zu diesem Zeitpunkt der dringende Verdacht auf Größenzunahme des intrasellären Tumors. Weitere Informationen von dem Patienten fehlen, da er sich der Behandlung entzogen hat. Im Falle der Patientin B. H. lag eine Anorexia nervosa vor, bei dieser Erkrankung wird eine Einschränkung des Metopiron-Tests in der Literatur beschrieben (23, 39, 40).

3.1.5. Insuffizienz weiterer Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens (außer ACTH) innerhalb der einzelnen Gruppen

Die prozentuale Häufigkeit der Insuffizienz anderer Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens als der kortikotropen innerhalb der einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8

	GH (%)	TSH (%)	PRL (%)	LH (%)	fehlende Testung (%)
Pat.mit norm.Ergebnis in beiden Tests	39	31	23	54	PRL 23, LH 16
Pat.mit path.Ergebnis in beiden Tests	84	58	53	74	
Pat.mit norm.IHT u. path.Metopiron-Test	75	67	8	67	TSH 8, PRL 16, LH 24
Pat.mit norm.Metopiron-Test u.path. IHT	60	27	20	53	PRL 20, LH 27

3.1.6. Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse und Ergebniskombinationen beider Tests

In Abbildung 7 wird in einer Vierfeldertafel die absolute und prozentuale Häufigkeit der Ergebnisse und Ergebniskombinationen beider Tests dargestellt.

In 29 Fällen (46 %) zeigt der Insulin-Hypoglykämie-Test ein normales, in 34 (54 %) ein pathologisches Ergebnis. Der Metopiron-Test ist bei 31 Patienten (49 %) normal, bei 32 (51 %) pathologisch. Ein übereinstimmendes Ergebnis zeigen beide Tests bei 35 Patienten (55 %), bei 28 Patienten (45 %) differieren die Testergebnisse. 13 (21 %) der untersuchten Patienten haben ein pathologisches Metopiron- und ein normales Insulin-Hypoglykämie-Testergebnis. Die Kombination eines normalen Metopiron-Tests mit einem pathologischen Insulin-Hypoglykämie-Test findet sich in 15 Fällen (24 %).

Abb. 7

		Metopiron-Test		
		normal	pathologisch	
Insulin-Hypoglykämie-Test	normal	16 (25%)	13 (21%)	29 (46%)
	pathologisch	15 (24%)	19 (30%)	34 (54%)
		31 (49%)	32 (51%)	35 (55%)

3.2. Beziehung zwischen den Testergebnissen und der Substitution mit Hydrokortison

3.2.1. Häufigkeit und Indikationsstellung einer Substitution mit Hydrokortison innerhalb der einzelnen Gruppen

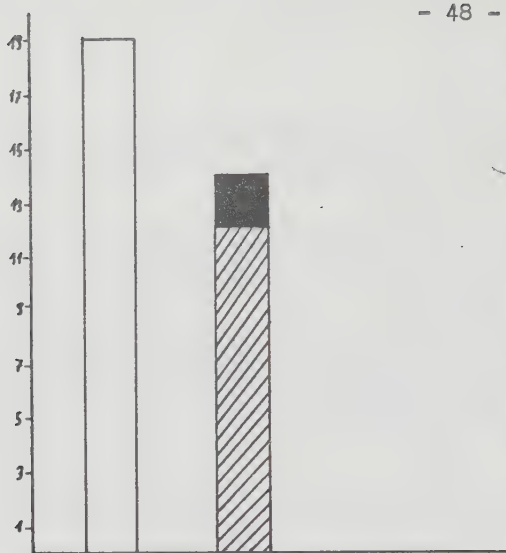
Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse hinsichtlich Häufigkeit und Anlaß der Substitution mit Hydrokortison innerhalb der Gruppen mit pathologischen Testergebnissen.

3.2.2. Substitutionsindikation bei pathologischem Insulin-Hypoglykämie-Test

Insgesamt war bei 34 von 53 Patienten das Ergebnis des Insulin-Hypoglykämie-Tests pathologisch, davon wurden 14 (41 %) als substitutionsbedürftig eingestuft. Die Ergebnisse der Tabelle 9 zeigen, daß mit zwei Ausnahmen bei den Patienten, die als substitutionsbedürftig eingeschätzt wurden, sowohl das Basiskortisol als auch der maximale Kortisolanstieg unzureichend war. Patienten mit nur einem pathologischen Parameter wurden bis auf 2 Patienten mit unzureichendem Kortisolanstieg nicht substituiert.

Tabelle 9

	Patientenzahl		substitutionsbed. Pat.	
	absolut	% v. 34	absolut	% d. Untergr.
Basiskortisol + max. Kortisolanstieg path.	16	47,05	12	75
Basiskortisol ausreichend, max. Kortisolanstieg path.	13	38,23	2	15,38
max. Kortisolanstieg ausreichend, Basiskortisol erniedrigt	5	14,70	0	0



Substitutions-
bedürftige
Patienten

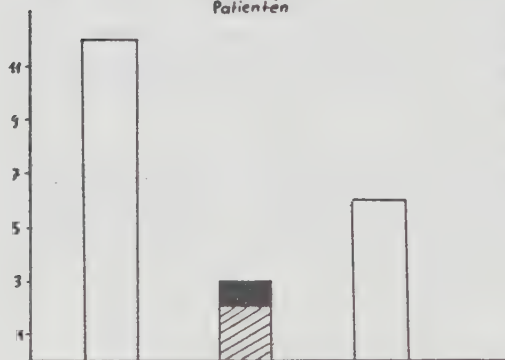
Pat mit path. Ergebnis in beiden Tests : 1
substitutionsbedürftige Pat: 14 (73,7 %)

Substitutionsindikation auf Grund
der Klinik: 12 (85,7% der Subst.)

Substitutionsindikation auf Grund
path. Testergebnisse : 2 (14,2 %)

▨ Substitution auf Grund
der Klinik

■ Substitution auf Grund patho-
logischer Testergebnisse



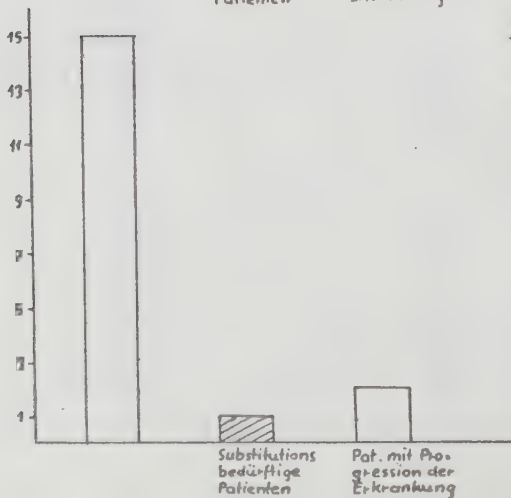
Substitutions-
bedürftige
Patienten

Pat. mit Pro-
gression der
Erkrankung

Pat. mit path. Ergebnis im Metopiron-
und normalem im Insulin-Hypoglyk.-Test:

substitutionsbedürftige Pat.: 3 (25 %)

Pat mit Progression bzw. Rezidiv der Erkran-
kung im Verlauf: 6 (50 %)



Substitutions-
bedürftige
Patienten

Pat. mit Pro-
gression der
Erkrankung

Pat. mit path. Ergebnis im Insulin-Hypoglyk-
und normalem im Metopiron-Test: 1

substitutionsbedürftige Pat.: 1 (6,7 %)

Pat. mit Progression bzw. Rezidiv der Erkran-
kung im Verlauf: 3 (43,3 %)

Abb. 8

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß in Zweifelsfällen Patienten mit pathologischem Insulin-Hypoglykämie-Test, bei denen nur ein Parameter eingeschränkt ist, nicht substituiert werden müssen, wenn keine eindeutigen klinischen Hinweise für eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vorliegen. Patienten, bei denen beide Parameter des Insulin-Hypoglykämie-Tests pathologisch sind, sollten auch bei nicht eindeutiger Klinik eher substituiert werden.

3.3. Beziehung zwischen den Testergebnissen und einer Progression der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz im Verlauf

Untersucht wurde, wie häufig es innerhalb der einzelnen Gruppen mit pathologischen Testergebnissen im weiteren Verlauf zu einer Zunahme der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz gekommen ist.

Folgende Parameter wurden als Zeichen der Progression gewertet:

- a) Röntgenologischer bzw. computertomographischer Hinweis auf Tumorwachstum bzw. Tumorrezidiv
- b) Entwicklung klinischer Zeichen der ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz, die zum Zeitpunkt der Testung noch nicht bestanden
- c) Eindeutige Verschlechterung des Ergebnisses von Insulin-Hypoglykämie- bzw. Metopiron-Test bei Kontrolle

Innerhalb der Gruppe mit pathologischem Ergebnis in beiden Tests wurden nur in 4 Fällen entsprechende Kontrolluntersuchungen vorgenommen, dabei zeigte sich keine weitere Progression der Erkrankung.

9 der 13 Patienten mit pathologischer Reaktion im Metopiron- und normaler im Insulin-Hypoglykämie-Test wurden im weiteren Verlauf kontrolliert. Bei 6 dieser Patienten (67 %) fand

sich eine Progression der ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz bzw. ein Tumorrezidiv.

8 der 15 Patienten mit zunächst normaler Reaktion im Metopiron- und pathologischer im Insulin-Hypoglykämie-Test wurden später erneut getestet bzw. röntgenologisch kontrolliert. Bei 2 der 8 Patienten (25 %) wurde klinisch eine Progression bzw. röntgenologisch ein Rezidiv der Erkrankung festgestellt. Auffällig ist, daß bei Kontrolle des pathologischen Insulin-Hypoglykämie-Tests in 6 von 8 Fällen (75 %), im Bezug auf den IHT-Index, das Ergebnis gebessert bzw. normalisiert war, siehe Tabelle 5.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Veränderungen der Testergebnisse, die zeitliche Beziehung zwischen Testung und Feststellung von Tumorwachstum bzw. Tumorrezidiv, sowie die klinischen und röntgenologischen Zeichen der Progression bei diesen Patienten.

3.4. Statistische Beziehungen zwischen den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests sowie zwischen dem 11-Desoxykortisol im Metopiron-Test und den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests

3.4.1. Statistische Beziehung zwischen den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests

In Abbildung 9 wurden die Basiskortisolwerte des Insulin-Hypoglykämie-Tests und die zugehörigen Werte des maximalen Kortisolanstiegs in Form eines Korrelogramms dargestellt. Durch unterschiedliche Symbole wird die Zugehörigkeit der einzelnen Punkte zu den verschiedenen Patientengruppen verdeutlicht.

Die diffuse Verteilung der Punkte zeigt, daß ein linearer, bzw. nichtlinearer Zusammenhang weder in der Gesamtheit noch innerhalb der einzelnen Gruppen existiert.

Der Korrelationsfaktor r der linearen Regression beträgt 0,23.

Tabelle 10

Patienten mit Progression einer bekannten Hypophysenkrankung

Patient	Diagnose	Hypophysen- operation	11-Desoxyzkorticoid nach Metopiron Zeitpunkt/nmol/l	Zeitpunkt	Insulin-Hypoglykämie-Test Kortisolbasis- wert nmol/l	max.Kortisol- anstieg nmol/l	Index	Hinweise zur Progression	Empfindlicherer Paräster Metociron-Test	HT
K.H. ♀	V.a.Cranio- pharyngiom	-	Nov. 80 April 82	Nov. 80 April 82	307 154	239 39	1 -2	HT b.d. Kontr.path. Seit Anfang 80 klin. nicht auffällig substitu- tionsbedürftig	•	
A.N. ♀	Prolaktinom	Jan. 81	April 81 Mai 82	Okt. 81 Mai 82	422 312	179 133	1 -1	Klin. im Mai 82 nicht substitu- tionsbed. Okt. 82 Senker- test negativ. Chem. daraufhin Rezidiv-Op.	•	
H.R. ♀	Prolaktinom	Aug. 79	März 78	April 78 Mai 79 Jan. 81	635 155 3	166 182 -	3 -1 -4	Klin. präop. nicht substitu- tionsbed. HT b. Kontr. nicht Op. Rezidiv b. Prog. Progression im Schädel-Tomogramm	•	
H.K.H.o	Hypophysen- Tumor	-	April 78	April 78 Juli 79	254 194	685 369	2 0	Klin. Midgekeit u. Antriebs- losigkeit. Abmagerung b. Prog. rez idiv. Seit HT b. Kontr. path. Pat. hat sich d. Therapie ent- zogen	•	
W.W. ♀	V.a.Immun- hypophysitis	-	Juni 82	März 82 Okt. 82	320 353	212 166	1 0	HT b. Kontr. path. Klin. Schwäche u. Müdigkeit. Prog. unter Hydrokortison	•	
G.H.P.o	chromophob. Hypophysen- adenom	Nov. 71 Nov. 72 Aug. 75	März 78 April 81	Dez. 77 Feb. 81	346 177	265 154	-1 -1	Substitution wurde trotz Pro- gression im HT Sep. 81 beendet, später Wohlbefinden	•	
Sch.H.♀	Dysgerminom Hypothal.	-	Okt. 78	Okt. 78 Feb. 79	37 83	21 35	-4 -4	Klin. Pat. substituitionsbed., zu- nehmende neurolog. Ausfälle u. Hirndruck	•	
K.R. ♀	Prolaktinom	Okt. 69 Dez. 73 Juli 77	Juni 76	April 76	428	55	0	Klin. 76 nicht substituitionsbee- Rezidiv-Op. 77 wegen Bef.- Progression im CT-Sella	•	

max. Cortisolanstieg im JTT
nmol/l

- × Pat. mit normalem Ergebnis im JTT und im Metopiron-Test
- Pat. mit pathologischem Ergebnis in beiden Tests
- Pat. mit pathologischem Ergebnis in beiden Tests. Substitution mit Hydrocortison
- Pat. mit path. Ergebnis im JTT und normalem Metopiron-Test
- Pat. mit path. Ergebnis im JTT und normalem im Metopiron-Test Substitution mit Hydrocortison
- ◇ Pat. mit path. Ergebnis im Metopiron-Test und normalem im JTT keine Substitution
- ◆ Pat. mit path. Ergebnis im Metopiron-Test und normalem im JTT Substitution mit Hydrocortison

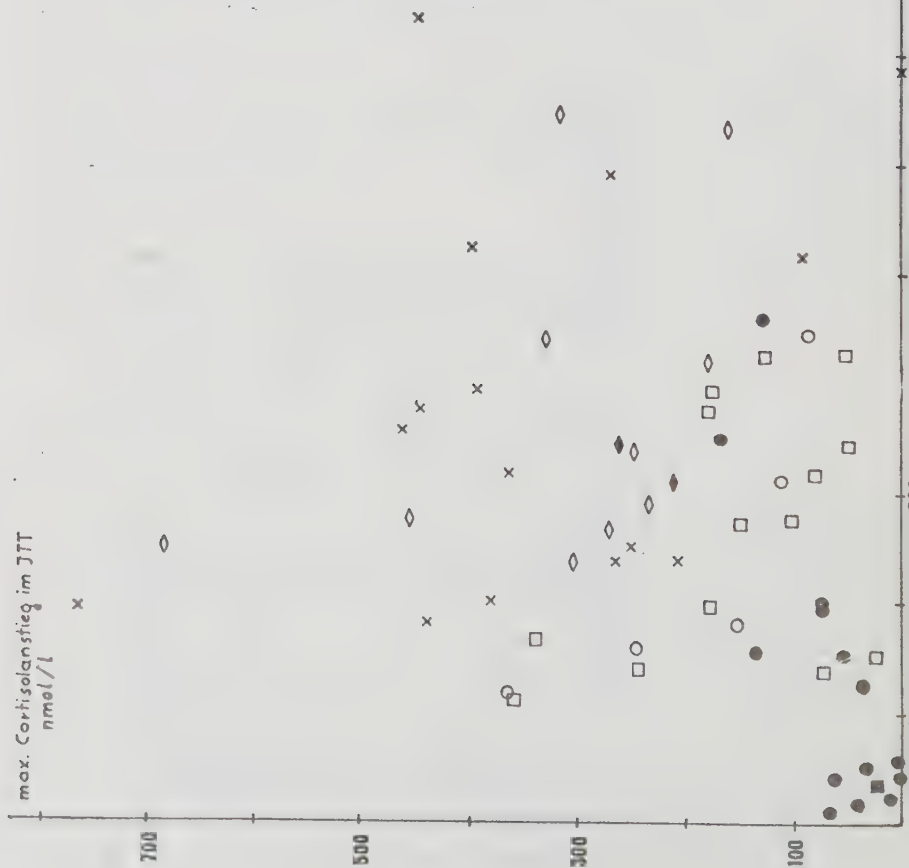


Abb. 9

Basis cortisol im JTT
nmol/l

3.4.2. Statistische Beziehung zwischen dem 11-Desoxyzkortisol im Metopiron-Test und den Parametern des Insulin-Hypoglykämie-Tests

3.4.2.1. Statistische Beziehung zwischen dem 11-Desoxyzkortisol im Metopiron-Test und dem Basiskortisol bzw. maximalen Kortisolanstieg im Insulin-Hypoglykämie-Test

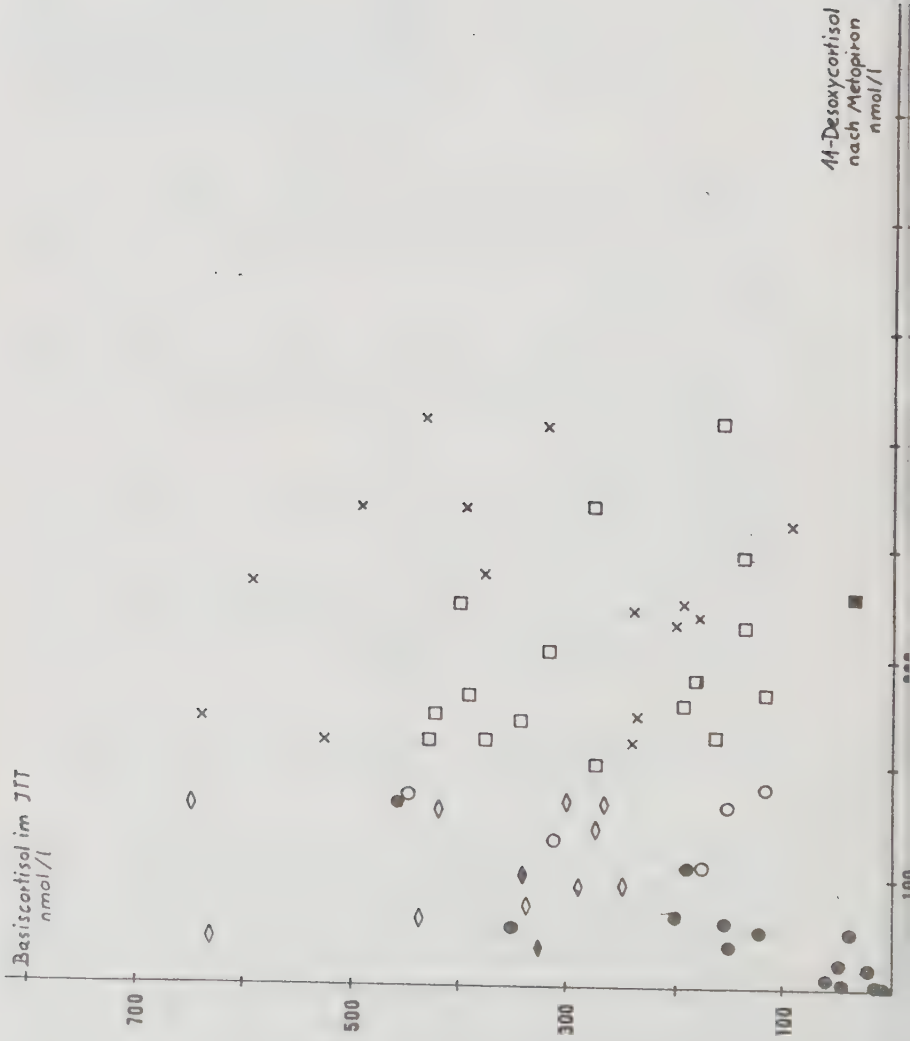
In Abbildung 10 und 11 wurde der Zusammenhang zwischen dem Basiskortisol bzw. maximalem Kortisolanstieg im Insulin-Hypoglykämie-Test und dem 11-Desoxyzkortisol im Metopiron-Test untersucht.

In Abbildung 10 wurde das 11-Desoxyzkortisol im Metopiron-Test gegen das Basiskortisol im Insulin-Hypoglykämie-Test, in Abbildung 11 gegen den maximalen Kortisolanstieg im Insulin-Hypoglykämie-Test aufgetragen. Die verwendeten Symbole entsprechen denen der Abbildung 9.

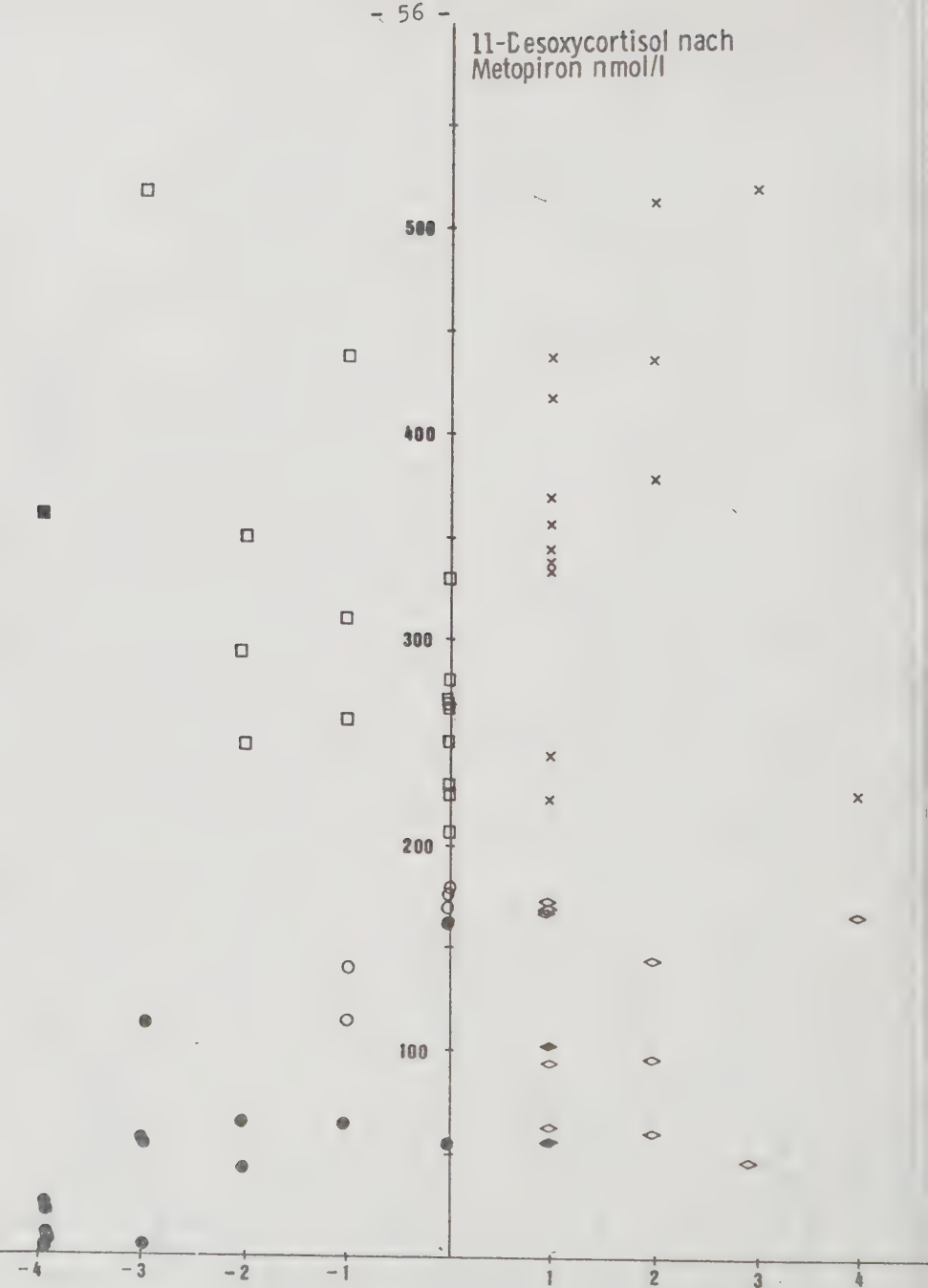
Beide Korrelogramme zeigen, daß weder ein linearer noch ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen den Parametern existiert. Der Korrelationsfaktor r zwischen dem 11-Desoxyzkortisol im Metopiron-Test und dem Kortisolbasiswert im Insulin-Hypoglykämie-Test beträgt 0,23, zwischen dem 11-Desoxyzkortisol und dem maximalen Kortisolanstieg 0,28.

3.4.2.2. Statistische Beziehung zwischen dem 11-Desoxyzkortisol im Metopiron-Test und dem IHT-Index

In Abbildung 12 wurden den verschiedenen IHT-Indizes die entsprechenden 11-Desoxyzkortisolwerte des Metopiron-Tests graphisch zugeordnet. Dabei wird die starke Heterogenität der den verschiedenen IHT-Indizes zugehörigen 11-Desoxyzkortisolwerte deutlich. Zwischen dem Index und den 11-Desoxyzkortisolwerten besteht keine Beziehung in der Form, daß mit steigender Punktzahl des IHT-Index eine Zunahme des mittleren 11-Desoxyzkortisolwertes verbunden wäre. Die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung für die







einzelnen IHT-Indizes ist bei den vorliegenden, stark streuenden Werten nicht sinnvoll. Beispielsweise liegen die 11-Desoxykortisolwerte beim IHT-Index von -4 zwischen 4 und 358 nmol/l. Im Bereich des errechneten Mittelwertes von 70 nmol/l liegt hier kein einziger Meßwert. Ähnlich streuende Werte findet man auch beim IHT-Index von -3, -2, -1, +1, +2 und +3. Beim IHT-Index von 0 scheinen die 11-Desoxykortisolwerte eher bimodal verteilt mit einer Häufung bei 170 und 260 nmol/l.

3.5. Patienten mit unzureichenden Testbedingungen im Insulin-Hypoglykämie- bzw. Metopiron-Test

Diese Gruppe ist nur in sofern von Bedeutung, als sie verdeutlicht, daß beide Tests nur dann eine Aussage über die Hypophysenvorderlappenfunktion gestatten, wenn die Testbedingungen erfüllt sind. Anderenfalls erhält man falsch pathologische Testergebnisse.

In diese Gruppe gehören 8, das sind 14 % der untersuchten Patienten. In 6 Fällen war der Insulin-Hypoglykämie-Test aufgrund einer unzureichenden Hypoglykämie nicht verwertbar. Alle 6 Patienten hatten 0,1 IE-Insulin/Kg Körpergewicht erhalten bei Erkrankungen, die bekanntermaßen mit einer gesteigerten Insulintoleranz einhergehen. Bei 4 dieser Patienten liegt eine Akromegalie vor, eine Patientin hat einen zentralen Morbus Cushing, bei 6 Patienten mit Adipositas per magna konnte ein Morbus Cushing ausgeschlossen werden.

Bei 2 Patienten, die über mehrere Jahre verschiedene Steroidpräparate in wechselnder Dosierung eingenommen hatten, ohne daß diese vor der Testung ausgeschlichen bzw. abgesetzt wurden, fielen beide Tests pathologisch aus. Bei Patient L. W. sollte die Hypophysenvorderlappenfunktion bei Zustand nach operiertem chromophoben Adenom untersucht, bei Patient K. H. eine posttraumatische Hypophysenvorderlappeninsuffizienz abgeklärt werden. Die pathologischen Testergebnisse sind in

beiden Fällen Ausdruck einer Suppression der kortikotropen Hypophysenvorderlappenfunktion durch die Steroide und geben keine Aussage darüber, ob noch zusätzlich eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz anderer Genese vorliegt. Diese Testergebnisse sind nur dann zu verwerten, wenn sie nach Ausschleichen der Steroidtherapie erneut überprüft werden. Dies ist in beiden Fällen nicht geschehen, so daß diese Patienten dieser Gruppe zugeordnet wurden.

Einen Überblick über die einzelnen Daten der Patienten gibt Tabelle 11.

Tabelle 44

Patienten mit unzureichenden Testbedingungen im Insulin-Hypoglykämie- oder Metopiron-Test

Patient	Diagnose	Hypophysen- operation	11-Desoxycortisol nach Metopiron		Insulin-Hypoglykämie-Test				Ursache der unzu- reichenden Testbe- dingungen	Substitution mit Hydro- cortison		
			Zeitpunkt	nmol/l	Insulin- dosis I.E./Kg	Basacor- tisol nmol/l	max.Cortisol- anstieg nmol/l	Blutzucker minimum nmol/l				
B.J. ♀ (1)	Akromegalie	April	77	78	248	0.1	März 78	400	-	2.71	keine ausreichende Hypoglykämie	-
D.S. ♀ (1)	Akromegalie	März	82	81	333	0.1	März 81	199	132	3.45	keine ausreichende Hypoglykämie	-
S.H. ♂	Akromegalie	-	-	81	683	1	Aug. 81	191	149	4.89	keine ausreichende Hypoglykämie	-
K.H.J. ♂	Akromegalie	Sept.	77	77	127	0.1	Jul. 77	298	-	2.48	keine ausreichende Hypoglykämie	-
L.W. ♂	chromophob. Adenom	März	75	77	69	0.1	Jun. 77	220	144	< 1.39	kein Absetzen d. Predni- sontherapie vor dem Test	postop. bis Juni 77 Hydrocortison in wechselnder Dosierung
S.D. ♀	zent. M. Cushing	Aug.	80	80	188	0.1	Nov. 80	463	101	2.23	keine ausreichende Hypoglykämie	-
P.J. ♀	Ausschl. e. M. Cushing	-	-	76	403	0.1	Okt. 79	441	-	3.71	keine ausreichende Hypoglykämie	-
K.H. ♀	Ausschl. e. Hypophysen- insuffizienz	-	-	76	146	0.1	Aug. 76	400	-	1.51	angefährte Steroid- therapie	seit 68 ver- schiedenlich Steroide, im Früh- jahr 79 abge- setzt

4. Diskussion

4.1. Deutung der vorliegenden Testergebnisse in Bezug auf die Lokalisation der Testreaktionen

Seit der Einführung des Metopiron-Tests in die klinische Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz durch Liddle 1959, wird in der Literatur immer wieder über Patienten berichtet, die bei pathologischem Ergebnis im Metopiron-Test eine normale Streßreaktion zeigen.

Die Arbeitsgruppen von Liddle (39), Solem (47) sowie Gold (23) sahen einzelne Patienten, die bei pathologischem Ergebnis im Metopiron-Test einen operativen Eingriff ohne Substitution mit Hydrokortison komplikationslos überstanden und intraoperativ einen signifikanten Anstieg der 17-Hydroxykortikosteroide zeigten (39).

Über Patienten mit pathologischem Ergebnis im Metopiron-Test bei normaler Reaktion im Pyrogentest berichteten Aarskog et al (1) und Brinck-Johnson et al (11).

Autoren, die sich mit einem Vergleich zwischen Metopiron- und Insulin-Hypoglykämie-Test beschäftigten (17, 29, 30, 34), fanden bei einzelnen Patienten, die keine klinischen Hinweise für eine ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz zeigten, ein pathologisches Ergebnis im Metopiron- bei normalem Insulin-Hypoglykämie-Test.

Nur in Einzelfällen wird über Patienten mit normalem Ergebnis im Metopiron-Test und pathologischer Streßreaktion berichtet (29, 43, 42).

Landon et al stellten in zwei Untersuchungen von 16 bzw. 34 Patienten mit Hypophysen- bzw. Hypothalamuserkrankungen keine Diskrepanz zwischen dem Insulin-Hypoglykämie- und dem Metopiron-Testergebnis fest (36, 37).

In der vorliegenden Arbeit zeigen beide Tests in 55 Prozent der untersuchten Fälle ein übereinstimmendes, in 45 Prozent ein differierendes Testergebnis. Die Kombination eines pathologischen Metopiron- mit einem normalen Insulin-Hypogly-

kämie-Testergebnis ist mit 21 % nahezu gleich häufig wie die eines normalen Metopiron- mit einem pathologischen Insulin-Hypoglykämie-Tests bei 24 % der Fälle.

In der Gruppe der Patienten mit pathologischem Insulin- Hypoglykämie- und normalem Metopiron-Test zeigen 8 Fälle mit einem IHT-Index von 0 nur ein leicht pathologisches Testergebnis. Selbst wenn man diese Tests noch in den unteren Normbereich einordnen würde, so wären 7 von 59 untersuchten Patienten (12 %) mit pathologischem Insulin-Hypoglykämie- und normalem Metopiron-Test noch ein im Vergleich zur Literatur großes Kollektiv.

Es wird allgemein angenommen, daß an der durch Hypoglykämie verursachten Streßreaktion andere zerebrale Strukturen beteiligt sind als an der Reaktion auf einen erniedrigten Plasmakortisolspiegel nach Metopiron.

Verschiedene Autoren haben sich mit der Lokalisation der hypoglykämie-bedingten Streßreaktion beschäftigt. Kein Zweifel besteht, daß der Hypothalamus eine zentrale Rolle spielt. Ungeklärt ist bisher, inwieweit und welche extrahypothalamischen Neurone von Bedeutung sind. Van Wyk et al (57) berichteten 1960 über Patientinnen, bei denen wegen eines metastasierten Mammacarcinoms eine Hypophysenstieldurchtrennung vorgenommen und zur Verhinderung der Revaskularisierung eine Tantalumplatte oberhalb der Hypophyse eingesetzt worden war. Bei diesen Patientinnen konnte eine erhaltene Streßreaktion auf Hypoglykämie und Pyrogen nachgewiesen werden. Diskutiert wurde, daß das Cortikotropin-Releasing-Hormon die Hypophyse über die systemische Zirkulation erreicht, bzw. daß extrahypothalamische Neurone mit direkter Beziehung zur Hypophyse eine Rolle spielen. 1963 zeigte Brodish an Ratten, daß durch kleine Läsionen in jeder Region des ventralen Hypothalamus die Streßfähigkeit herabgesetzt werden kann (12). Er postulierte hier ein diffuses neuronales Netzwerk, welches die ACTH-Sekretion kontrolliert. Ein weiteres Argument für die Lokalisation der Streßreaktion im Hypothalamus lieferten

die Arbeitsgruppen von Makara et al (41) und Aizawa et al (2), die zeigten, daß nach Denervationen des mediobasalen Hypothalamus bei intakter Beziehung zur Hypophyse im Streß (Hypoglykämie, E. coli Endotoxin, Histamin, Formaldehyd) ein normaler Plasmakortikosteroidanstieg erfolgt. Die Entfernung des mediobasalen Hypothalamus führte zu einer vollständigen Aufhebung der Streßfähigkeit (2). Daß möglicherweise auch extracerebrale Mechanismen eine Rolle spielen, zeigt die Arbeit von Keller-Wood et al (31) an Hunden, bei denen nach Insulingabe der zentrale Blutglukosespiegel durch Glukoseinfusion in beide Carotiden aufrecht erhalten wurde. Hier war die ACTH-Reaktion auf die im peripheren Blut bestehende Hypoglykämie zwar vermindert, aber nicht aufgehoben.

Arbeiten, die sich experimentell mit der Metopironwirkung beschäftigen, sind mir nicht bekannt. Allerdings wird bei Testung von Patienten mit Hinweisen für eine Hypothalamuserkrankung immer wieder ein pathologischer Ausfall des Metopiron-Tests beschrieben (23, 34, 39, 42) zum Teil in Kombination mit einer normalen Streßreaktion (34, 42). Interessant ist in diesem Zusammenhang das Ergebnis einer Untersuchung von 6 Patienten mit Shy-Drager-Syndrom (43). Bei dieser Erkrankung sind Dysfunktionen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems kombiniert mit multiplen neurologischen Ausfällen, es besteht kein Hinweis für eine Hypophysen- bzw. Hypothalamuserkrankung. Alle Patienten zeigten eine pathologische Reaktion im Insulin-Hypoglykämie- und eine normale im Metopiron-Test. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß das autonome Nervensystem beim Zustandekommen der hypoglykämie-bedingten Streßreaktion eine wesentliche Rolle spielt.

Aus dem vorher Gesagten geht hervor, daß bei beiden Tests neben der Hypophyse hypothalamische, und zumindest bei der hypoglykämie-bedingten Streßreaktion, auch extrahypothalamische Neurone eine Rolle spielen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit widersprechen der Auffassung, daß der

Metopiron-Test bei Hypophysen- bzw. Hypothalamuserkrankungen häufiger und frühzeitiger pathologisch ausfällt als der Insulin-Hypoglykämie-Test. Entscheidend für den Testausfall scheint die Lokalisation der Schädigung, wobei hier mehrere Lokalisationsebenen betroffen sein können. Als Beispiel ist der Patient Sch. B. zu erwähnen (siehe Tabelle 5), bei dem ein normales Metopiron-Testergebnis mit einem hochpathologischen Insulin-Hypoglykämie-Test verbunden war und klinisch eindeutige Hinweise für eine ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz vorlagen. Die Sektion zeigte ein Dysgerminom am Boden des 3. Ventrikels mit Infiltration des Kleinhirns und der Meningen. . . .

Aufschlüsse über die Lokalisation der Schädigung bei pathologischem Testausfall gibt die vorliegende Arbeit nicht.

In beiden Gruppen mit differierenden Testergebnissen wurden im wesentlichen Patienten mit gleichartigen Erkrankungen getestet. Allerdings waren unter den Patienten mit normaler Reaktion im Metopiron-Test und pathologischer im Insulin-Hypoglykämie-Test zwei mit Hinweisen für eine Hypothalamuserkrankung, in der anderen Gruppe wurde ein Patient mit suprasellärem Tumor getestet.

52 Prozent aller Untersuchungen wurden an hypophysenoperierten Patienten vorgenommen. In der Gruppe der Patienten mit pathologischem Metopiron- bei normalem Insulin-Hypoglykämie-Test war der Anteil der hypophysenoperierten Patienten 56 %, bei den Patienten mit pathologischem Insulin-Hypoglykämie- und normalem Metopiron-Test 65 %. Möglicherweise wurden intraoperativ kleine Läsionen gesetzt, die je nach Lokalisation für ein pathologisches Resultat des Insulin-Hypoglykämie- bzw. Metopiron-Tests verantwortlich sind. Dabei fehlt allerdings eine Erklärung für die Ursache der divergierenden Testergebnisse bei den nicht operierten Patienten. Zur Klärung sind weitere experimentelle Untersuchungen vor allem zur Lokalisation der Metopironwirkung notwendig.

4.2. Prognostische Wertigkeit des Metopiron-Tests

Die Annahme verschiedener Autoren (23, 29, 39), daß der Metopiron-Test sensibler als andere Tests eine Insuffizienz der ACTH-Nebennierenrinden-Achse aufzeigt, konnte, wie im vorigen Kapitel beschrieben, nicht bestätigt werden. Auffällig war allerdings, daß bei Patienten mit pathologischem Metopiron- bei normalem Insulin-Hypoglykämie-Test weitaus häufiger im weiteren Verlauf eine Progression bzw. ein Rezidiv der Erkrankung auftrat als bei Patienten mit normalem Metopiron- und pathologischem Insulin-Hypoglykämie-Test. Aufgrund der Ergebnisse dieser Gruppe ist anzunehmen, daß dem Metopiron-Test eine gewisse prognostische Wertigkeit bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs zukommt. Da die Zahl der untersuchten Patienten gering ist, bedarf dies zur Bestätigung weiterer Untersuchungen. Bei Kontrolle eines pathologischen Insulin-Hypoglykämie-Tests wurde teilweise eine Normalreaktion gefunden, ohne daß in der Zwischenzeit therapeutische Interventionen stattgefunden hätten. Unter der Annahme, daß sowohl die Testbedingungen korrekt eingehalten als auch die laborchemischen Bestimmungen exakt durchgeführt wurden, habe ich für dieses Phänomen zur Zeit keine Erklärung. Größere Untersuchungen über die Reproduzierbarkeit der Werte des Insulin-Hypoglykämie-Tests fehlen bisher, sie würden weitere wichtige Erkenntnisse für die Interpretation der Testergebnisse liefern. Lediglich Greenwood et al (24) führten bei 5 gesunden Personen eine Testkontrolle durch und fanden gut reproduzierbare Werte.

4.3. Substitutionsindikation bei pathologischem Metopiron- und/oder Insulin-Hypoglykämie-Test

Eindeutige Kriterien für eine Substitutionsindikation bei pathologischem Ergebnis im Metopiron- und/oder Insulin-Hypoglykämie-Test gibt es in der Literatur nicht.

Bezüglich des Metopiron-Tests wird immer wieder auf Beobachtungen hingewiesen, daß Patienten mit pathologischem Test-

ergebnis auf Streß, selbst Operationsstreß, adäquat reagieren können und dabei keiner Substitutionstherapie bedürfen (39, 11, 1, 47, 23). Eine Empfehlung für das Substitutionsverhalten bei diesen Patienten geben lediglich Brinck-Johnson et al (11) sowie Spark (48), die während einer Streßsituation eine prophylaktische Kortisolsubstitution für notwendig erachten.

Landon et al (37) halten bei einem pathologischen Ergebnis im Insulin-Hypoglykämie-Test eine Substitution mit Hydrokortison für eindeutig indiziert. Sie verweisen darauf, daß diese Patienten, auch wenn sie unter Alltagsbelastung keine Hinweise für eine ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz zeigen, d. h. der Plasmakortisolspiegel und die Steroidausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin normal ist, unter Streßbedingungen hochgradig gefährdet sind. Im Gegensatz dazu argumentieren Bethge et al (6), daß Patienten mit normalem Basiskortisolspiegel, aber fehlendem Kortisolanstieg unter Hypoglykämie im normalen täglichen Leben eine ausreichende Nebennierenrindenfunktion besitzen, daß jedoch während einer Streßsituation eine Substitution mit Hydrokortison notwendig wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten mit pathologischem Ergebnis in einem der beiden Tests in der Regel nicht substituiert. Von den 15 Patienten mit pathologischem Insulin-Hypoglykämie- und normalem Metopiron-Testergebnis war nur einer (siehe Tabelle 5), von den 13 Patienten mit pathologischem Metopiron- und normalem Insulin-Hypoglykämie-Testergebnis waren 3 als substitutionsbedürftig eingestuft worden (siehe Tabelle 6).

Von den insgesamt 34 Patienten mit pathologischem Ergebnis im Insulin-Hypoglykämie-Test wurden 14 als substitutionsbedürftig eingestuft (siehe Tabelle 9). Bei 12 dieser 14 Patienten waren sowohl das Basiskortisol als auch der maximale Kortisolanstieg unzureichend. In 2 Fällen wurden Patienten substituiert, die bei normalem Basiskortisol einen verminderten maximalen Kortisolanstieg zeigten.

Insgesamt wurde die Substitutionsindikation eher vom klinischen Befinden der Patienten als von den Testergebnissen abhängig gemacht. Nur bei 3 der 18 substituierten Patienten wurde eine Substitution primär aufgrund der Testergebnisse vorgenommen. 5 von 19 Patienten mit pathologischem Ergebnis in beiden Tests (siehe Tabelle 5) wurden nicht substituiert. Bei keinem der nicht substituierten Patienten sind klinische Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz bekannt geworden. Es muß allerdings betont werden, daß alle Patienten einen Notfallausweis und 250 mg injizierbares Prednisolon erhielten, und daß diagnostische und therapeutische Eingriffe nur unter Kortisolschutz vorgenommen wurden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Patienten mit pathologischem Ergebnis in einem der beiden Tests, aber fehlenden klinischen Hinweisen für eine ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz in der Regel einer Alltagsbelastung gewachsen sind. Dabei macht es keinen Unterschied ob der Insulin-Hypoglykämie- oder der Metopiron-Test pathologisch sind. Im Gegensatz zur Auffassung von Landon et al konnte gezeigt werden, daß auch Patienten mit eingeschränkter Streßreaktion im Insulin-Hypoglykämie-Test in der Lage sind, auf eine alltägliche Belastung adäquat zu reagieren. Das klinische Befinden scheint als Maßstab für die Substitutionsindikation eher geeignet als der Ausfall der Tests, so daß auch bei Patienten mit leicht pathologischem Ergebnis in beiden Tests bei fehlendem klinischen Hinweis für eine Nebennierenrindeninsuffizienz auf eine Substitutionstherapie verzichtet werden kann. Finden sich klinische Hinweise für einen Kortisolmangel unter Alltagsbedingungen, so muß in jedem Fall substituiert werden.

4.4. Vor- und Nachteile beider Tests

Für die Erkennung einer ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz sind beide Tests als gleichwertig anzusehen, ihre Sensitivität bezüglich der Erfassung auch leichterer Störungen

ist ähnlich. Bei gleichzeitiger Durchführung beider Tests wird ein größerer Prozentsatz von Patienten mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz erfaßt.

Der Vorteil des Insulin-Hypoglykämie-Tests liegt darin, daß neben der ACTH- die Wachstumshormon- und Prolaktin-Sekretion überprüft werden kann. Bei Durchführung im Rahmen eines kombinierten Hypophysenvorderlappen-Tests ist durch die gleichzeitige Bestimmung von ACTH, TSH, LH, FSH, GH und PRL eine umfassende Testung der Hypophysenvorderlappenfunktion möglich. Günstig ist ferner die ambulante Durchführbarkeit. Nachteilig ist, daß bei unzureichender Hypoglykämie das Testergebnis nicht gewertet werden kann. Letzteres fand sich bei 10 Prozent der untersuchten Patienten.

Kontraindiziert ist der Insulin-Hypoglykämie-Test bei Patienten mit bekannter Epilepsie bzw. koronarer Herzkrankheit. Hier besteht die Gefahr der Provokation eines Krampfanfalls bzw. einer Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen. Somit ist die Anwendbarkeit des Tests vor allem bei älteren Patienten deutlich eingeschränkt.

Die Anwendung des Tests ist dadurch kompliziert, daß sowohl das Basiskortisol als auch das Ausmaß des Kortisolanstiegs berücksichtigt werden müssen und beide Werte häufig divergierend deutlich normal bzw. pathologisch ausfallen. Hier hat sich die Anwendung des IHT-Index, der beide Testkriterien getrennt bewertet und dann gewissermaßen eine Gesamtnote gibt, bewährt. Es ist dadurch möglich geworden, das Testergebnis mittels einer einzelnen Zahl auszudrücken und somit zu vereinfachen und die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Einschränkung muß allerdings gesagt werden, daß die Punkteskala des Index rein empirisch anhand der Testergebnisse aufgestellt wurde und somit nicht exakt wissenschaftlich ist.

Der Vorteil des Metopiron-Tests liegt darin, daß er leicht durchführbar, für den Patienten wenig unangenehm und sicher in der Aussage ist. Im Vergleich zum Insulin-Hypoglykämie-Test wird lediglich die ACTH-Nebennierenrinden-Achse getestet.

Seit der Einführung des Metopironkurztests in die klinische Diagnostik des Klinikums Steglitz 1973 wurde keine akute Nebennierenrindeninsuffizienz im Rahmen der Testung beobachtet. Somit ist zu überlegen, ob die ausschließlich stationäre Durchführung des Tests noch gerechtfertigt ist. Bei sicherer Compliance der Patienten bezüglich Menge und Zeitpunkt der Metopironeinnahme scheint eine ambulante Testung möglich. Sicherheitshalber sollten die Patienten dabei nach der Blutabnahme 20 - 30 mg Hydrokortison zur Prophylaxe einer akuten Nebenniereninsuffizienz erhalten.

Beide Tests haben bei Berücksichtigung der Kontraindikationen und guter Überwachung nur eine minimale Komplikationsrate. Bezüglich der Wertigkeit für die Substitutionsindikation bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz gibt es keinen Unterschied zwischen beiden Tests.

Soll aus Kostengründen nur einer von beiden Tests durchgeführt werden, so scheint es sinnvoll, bei Anfangsuntersuchungen den Insulin-Hypoglykämie-Test bzw. den kombinierten Hypophysenvorderlappen-Test zu wählen, da hier eine gleichzeitige Überprüfung der verschiedenen Hypophysenvorderlappenfunktionen möglich ist. Der Metopiron-Test ist für Kontrolluntersuchungen geeignet, da ihm wahrscheinlich eine gewisse prognostische Wertigkeit für den weiteren Krankheitsverlauf zukommt. Einschränkend muß aber gesagt werden, daß die Zahl der diesbezüglich untersuchten Patienten gering ist und weitere Untersuchungen notwendig sind.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 59 Patienten mit Verdacht auf Hypophysenvorderlappen- bzw. Hypothalamuserkrankung untersucht, bei denen im Abstand von längstens 6 Monaten ein Insulin-Hypoglykämie- und ein Metopironkurztest vorgenommen worden war. Zwischen beiden Tests lag kein operativer oder strahlentherapeutischer Eingriff an der Hypophyse. In 50 % der Fälle zeigten beide Tests ein übereinstimmendes, in 45 % ein divergierendes Ergebnis. Bei den divergierenden Testergebnissen findet sich etwa gleichhäufig die Kombination eines pathologischen Metopiron-Tests mit einem normalen Insulin-Hypoglykämie-Test wie die Kombination eines normalen Metopiron- mit einem pathologischen Insulin-Hypoglykämie-Test. Mögliche Ursachen für den unterschiedlichen Testausfall werden diskutiert.

Bei Kontrolluntersuchungen zeigte sich, daß dem Metopiron-Test eine gewisse prognostische Wertigkeit hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs zukommen könnte. 9 der 13 Patienten mit pathologischer Reaktion im Metopiron- und normaler im Insulin-Hypoglykämie-Test wurden im weiteren Verlauf kontrolliert. Bei 6 dieser Patienten (67 %) fand sich eine Progression der ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz bzw. ein Tumorrezidiv. Hingegen ergab die erneute Untersuchung von 8 Patienten mit normalem Metopiron-Test und pathologischem Insulin-Hypoglykämie-Test nur in 2 Fällen (25 %) eine Progression der Insuffizienz.

Klinische Hinweise auf eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz scheinen als Maßstab für die Substitutionsindikation geeigneter zu sein als die Testergebnisse. In der Regel fehlen die typischen Symptome einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz bei Patienten, bei denen nur einer von beiden Tests pathologisch ausfällt. Allerdings waren nach klinischen Kriterien auch 5 von 19 Patienten mit pathologischem Ergebnis in beiden Tests nicht substituitionsbedürftig. 12 von 14 Patienten

mit erniedrigtem Basiskortisol und unzureichendem maximalen Kortisolanstieg wurden substituiert. 18 der 20 Patienten bei denen entweder nur das Basiskortisol oder der maximale Kortisolanstieg vermindert waren, bedurften keiner Substitutionstherapie. Bei keinem der nicht substituierten Patienten ist während des Beobachtungszeitraums eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz aufgetreten.

Wegen der umfassenden Überprüfung der Hypophysenvorderlappenfunktion scheint der Insulin-Hypoglykämie- bzw. kombinierte Hypophysenvorderlappen-Test für Anfangsuntersuchungen von Patienten mit Verdacht auf Hypothalamus- bzw. Hypophysenerkrankung besonders geeignet zu sein. Der Metopiron-Test ist vor allem für Kontrolluntersuchungen günstig, da ihm eine gewisse prognostische Wertigkeit für den weiteren Krankheitsverlauf zukommt.

Literaturverzeichnis

1. Aarskög D., Blizzard R. M., Migeon C. J. (1965)
Response to metyrapone (SU - 4885) and pyrogen test in idiopathic hypopituitary dwarfism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 439 - 444
2. Aizawa T., Yasuda N., Greer M. A. (1981)
Hypoglycemia stimulates ACTH secretion through a direct effect on the basal hypothalamus.
Metabolism 30: 996 - 1000
3. Angulo de M. S. L., Gelderen van H. H. (1977)
Comparative study of three tests for the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenocortical function.
Acta Endocrinol. 71: 417 - 430
4. Arner B., Hedner P., Karlefors T. (1962)
Adrenocortical activity during induced hypoglycaemia.
Acta Endocrinol. 40: 421 - 429
5. Bethge H., Nahmer D. v. d., Zimmermann H. (1967)
Der Insulin-Hypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems I.
Acta Endocrinol. 54: 668 - 680
6. Bethge H., Irmischer K., Solbach H. G., Winkelmann W. (1967)
Der Insulin-Hypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems II.
Acta Endocrinol. 54: 681 - 695
7. Besser G. M., Ratcliffe J. G., Kilborn J. R., Ormston B. J., Hall R. (1971)
Interaction between thyrotrophin, corticotrophin and growth hormone secretion in man.
J. Endocrinol. 51: 699 - 706

8. Bliss E. L., Migeon C. J., Eik-Nes K., Sandberg A. A., Samuels L. T. (1954)
The effect of insulin, histamine, bacterial pyrogen and the antabus-alcohol reaction upon the levels of 17-hydroxysteroids in the peripheral blood of man.
Metabolism 3: 493 - 501
9. Bliss E. L., Migeon C. J., Nelson D. H., Samuels L. T., Branch C. H. H. (1954)
Influence of E. C. T. and insulin coma on level of adrenocortical steroids in peripheral circulation.
Arch. Neurol. Psychiatry 72: 352 - 361
10. Borst G. C., Michenfelder H. J., O'Brian J. T. (1982)
Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease.
N. Engl. J. Med. 306: 1462 - 1464
11. Brinck-Johnsen T., Solem J. H., Brinck-Johnsen K., Ingvaldsen P. (1963)
The 17-hydroxycorticosteroid response to corticotrophin, metopiron and bacterial pyrogen.
Acta med. Scand. 173: 129 - 139
12. Brodish A. (1966)
Diffuse hypothalamic system for the regulation of ACTH secretion.
Endocrinology 73: 727 - 735
13. Brunner H. E., Labhart A. (1965)
Das Koma bei Hypophyseninsuffizienz. Differentialdiagnose und Behandlung.
Internist 6: 406 - 411

14. Chart J. J., Sheppard H., Allen M. J., Bencze L., Gaunt R. (1958)
New amphenone analogs as adrenocortical inhibitors.
Experientia 14: 151 - 152
15. Donald R. A. (1971)
Plasma immunoreactive corticotrophin and cortisol response to insulin hypoglycaemia in normal subjects and patients with pituitary disease.
J. Clin. Endocrinol. 32: 225 - 231
16. Donald R. A., Espiner E. A., Beaven D. W. (1972)
The effect of metyrapone on corticotrophin secretion.
J. Endocrinol. 52: 517 - 524
17. Feek C. M., Bevan J. S., Ratcliffe J. R., Gray C. E., Blundell G. (1981)
The short metyrapone test: comparison of the plasma ACTH response to metyrapone with the cortisol response to insulin-induced hypoglycaemia in patients with pituitary disease.
Clin. Endocrinol. 15: 75 - 80
18. Fraser R., Albright F., Smith P. H. (1941)
The glucose tolerance test, the insulin tolerance test, and the glucose-insulin tolerance test in the diagnosis of endocrinologic disorders of glucose metabolism.
J. Clin. Endocrinol. 1: 297 - 306
19. Ganong: Med. Physiologie
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York, 1972
20. Ganong W. F., Hume D. M. (1956)
Effect of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal, and adrenocortical function in dog.
Endocrinology 59: 293 - 301

21. Gersberg H., Long C. N. H. (1948)
The activation of the adrenal cortex by insulin
hypoglycemia.
J. Clin. Endocrinol. 8: 587 - 588
22. Gold E. M., DiRaimondo V. C., Forsham P. H. (1960)
Quantitation of pituitary corticotrophin reserve in man
by use of an adrenal 11-beta-hydroxylase inhibitor
(SU - 4885).
Metabolism 9: 3 - 20
23. Gold E. M., Kent J. R., Forsham P. H. (1961)
Clinical use of a new diagnostic agent, methopyrapone
(SU - 4885) in pituitary and adrenocortical disorders.
Ann. Intern. Med. 54: 175 - 187
24. Greenwood F. C., Landon J., Stamp T. C. B. (1966)
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth
hormone response to insulin I.
J. Clin. Invest. 45: 429 - 436
25. Gwinup G (1965)
Studies on the mechanism of vasopressin-induced
steroid secretion in man.
Metabolism 14: 1282 - 1286
26. Haroulis P., Marshall J. C., Kuku S. F., Burke C. W.,
Landon D. R., Fraser T. R. (1973)
Combined test for assessment of anterior pituitary
function.
Br. Med. J. 4: 326 - 329
27. Jubitz W., Meikle A. W., West Ch. D., Tyler F. H. (1970)
Single-dose metyrapone test
Arch. Intern. Med. 125: 472 - 474

28. James V. H. T., Landon J.
Hypothalamic-pituitary-adrenal function test
CIBA Laboratories Limited, Horsham, Sussex
29. Kaplan N. M. (1963)
ACTH secretory capacity with metopirone: II
Comparison with other tests
J. Clin. Endocrinol. Metab. 23: 953 - 960
30. Keenan B. S., Beitins J. Z., Lee P. A., Kowarski A.,
Blizzard R. M., Migeon C. J. (1973)
Estimation of ACTH reserve on normal and hypopituitary
subjects: Comparison of oral and intravenous metyrapone
with insulin-hypoglycemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 540 - 548
31. Keller-Wood M. E., Wade Ch. E., Shinsako J., Keil L. C.,
van Loon G. R., Dallman M. F. (1983)
Insulin-induced hypoglycemia in conscious dogs:
effect of maintaining carotid arterial glucose levels
on the adrenocorticotropin, epinephrine and vasopressin
response.
Endocrinology 112: 624 - 632
32. Kleinfelder H., Bracharz H., Gerbert E. (1961)
Die Bestimmung der hypophysären ACTH-Reserve mit
SU - 4885 (Metopiron).
Klin. Wochenschr. 39: 1153 - 1159
33. Kley H. K., Wiegelmann W., Solbach H. G., Krüskemper
H. L. (1974)
Kombinierter Stimulationstest zur Simultananalyse
mehrerer Partialfunktionen der Adenohypophyse.
Dtsch. Med. Wochenschr. 99: 2014 - 2027

34. Krieger D. T., Glick S., Silverberg A., Krieger H. P. (1968)
A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease. Circadian periodicity of plasma 11-OHCS levels, plasma 11-OHCS and growth hormone response to insulin hypoglycemia and metyrapone responsiveness.
J. Clin. Endocrinol. 28: 1589 - 1598
35. Landon J., Wynn V., James V. H. T. (1963)
The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycaemia.
J. Endocrinol. 27: 183 - 192
36. Landon J., James V. H. T., Stoker D. S. (1965)
The plasma cortisol response to lysin-vasopressin.
Lancet 2: 1156 - 1159
37. Landon J., Greenwood F. C., Stamp T. C. B., Wynn V. (1966)
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin, and the comparison of the procedure with other tests of pituitary and adrenal function II.
J. Clin. Invest. 45: 437 - 449
38. Liddle G. W., Island D., Lance E. M., Harris A. P. (1958)
Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11-beta-hydroxylation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 18: 906 - 912
39. Liddle G. W., Estep H. L., Kendall J. W., Williams W. C., Townes A. W. (1959)
Clinical application of a new test of pituitary reserve.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 19: 875 - 894

40. Metcalf M. G., Beaven D. W. (1968)
The metopirone test of pituitary corticotrophin release.
Am. J. Med. 45: 176 - 186
41. Makara G. B., Stark E., Palkovits M. (1970)
Afferent pathways of stressful stimuli: corticotrophin
release after hypothalamic deafferentation.
J. Endocrinol. 47: 411 - 416
42. Oppenheimer J. H., Fisher L. V., Jailer J. W. (1961)
Disturbance of the pituitary-adrenal interrelation =
ship in diseases of the central nervous system.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 21: 1023 - 1035
43. Sasaki K., Aoyagi K., Murabayashi S., Baba T.,
Kitaoka M., Mastunaga M., Takebe K. (1983)
Pituitary adrenocortical system in patients with
Shy-Drager syndrome.
Horm. metabol. Res. 15: 143 - 146
44. Shamanesh M., Ali Z., Pourmand M., Nourmand J. (1980)
Pituitary function tests in Sheehan's syndrome.
Clin. Endocrinol. 12: 303 - 311
45. Sheehan H. L., Stanfield J. P. (1961)
The pathogenesis of post-partum necrosis of the
anterior lobe of the pituitary gland.
Acta Endocrinol. 37: 479 - 510
46. Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979
47. Solem H. J., Brinck-Johnsen T. (1961)
Indirect estimation of pituitary corticotrophin reserve
in man by use of an adrenocortical 11-beta-hydroxylase
inhibitor (SU - 4885).
Acta med. scand. 170: 89 - 97

48. Spark R. F. (1971)
Simplified assessment of pituitary-adrenal reserve.
Ann. Intern. Med. 75: 717 - 723
49. Spiger M., Jubitz W., Meikle A. W., West Ch. D.,
Tylor F. H. (1975)
Single-dose metyrapone-test: review of a four-year
experience.
Arch. Intern. Med. 135: 698 - 700
50. Schöneshöfer M. (1977)
Simultaneous determination of eight adrenal steroids
in human serum by radioimmunoassay.
J. Steroid Biochem. 8: 995 - 1009
51. Staub J. J., Girard J., Noelpp B., Forgo J., Baur U.,
Baumann J. B. (1977)
Stimulation der hypophysären ACTH-Reserve.
Schweiz. Med. Wochenschr. 107: 1868 - 1870
52. Staub J. J., Noelpp B., Girard J., Baumann J. B.,
Graft S., Ratcliffe J. G. (1979)
The short metyrapone test: comparison of the plasma
ACTH response to metyrapone and insulin-induced
hypoglycaemia.
Clin. Endocrinol. 10: 595 - 601
53. Takebe K., Setaishi Ch., Hirama M., Yamamoto M.,
Horiuchi Y. (1966)
Effects of a bacterial pyrogen on the pituitary -
adrenal axis at various times in the 24 hours.
J. Clin. Endocrinol. 26: 437 - 442
54. Vigerski R. A., Loriaux D. L., Andersen A. E.,
Mecklenburg R. S., Vaitukaitis J. L. (1976)
Delayed pituitary hormone response to LRF and TRF in
patients with anorexia nervosa and with secondary

amenorrhea associated with simple weight loss.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 893 - 900

55. Werder E. von
Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion des Menschen.
Urban & Schwarzenber, München, 1975
56. Werder K. von, Fahlbusch R., Rjosk H. K. (1977)
Hyperprolaktinämie
Internist 18: 520 - 528
57. Wyk J. J. van, Dugger G. S., Newsome J. F., Thomas
P. Z. (1960)
The effect of pituitary stalk section on the adrenal
function of women with cancer of the breast.
J. Clin. Endocrinol. 20: 157 - 172

Ich danke Herrn Prof. Dr. Oelkers für die Überlassung des Themas, sowie die stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf von Kerstin Achenbach

- 20.4.1953 geboren als Tochter des Konditormeisters Ernst Achenbach und dessen Frau Walburga geb. Buchenscheit in Siegen
- Ostern 1959 Einschulung in die Kath. Volksschule in Alsdorf
- Ostern 1964 Wechsel auf das Staatl. Gymnasium in Betzdorf
- Ostern 1966 Wechsel auf die St. Franziskus-Schule in Olpe
- Mai 1972 Abitur an der St. Franziskus-Schule
- WS 1972/73 Immatrikulation an der Freien Universität Berlin im Fach Humanmedizin
- WS 1972 -
WS 1979 Medizinstudium in Berlin
- Okt. 1979 Erfolgreiches Bestehen der 3. Ärztlichen Prüfung in Berlin
- 16.11.1979 Approbation als Ärztin
- 1.1.1980 -
28.2.1981 Tätigkeit als Assistenzärztin im Pathologischen Institut des St. Gertrauden-Krankenhauses in Berlin, Chefarztin Frau Prof. Dr. S. Grohme
- 1.5.1981 -
15.9.1981 Tätigkeit als Assistenzärztin in der Lungenklinik Heckeshorn in Berlin, Chefarzt Prof. Dr. Radenbach
- seit dem
15.9.1982 Tätigkeit als Assistenzärztin in der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses Neukölln, Chefarzt Prof. Dr. Wagner



— D. Hansen & K. Höpfner GbR —

DISSERTATIONSDRUCK

Pestalozzistraße 106 (Ecke Bleibtreustraße)
Telefon 312 50 93 und 312 50 94

